

## HDBuzz prisvinder: Småmønter for neuroner - kobbers dårlige indflydelse på Huntingtons Sygdom



Der er kobber i din hjerne! Læs her hvordan kobber og HS-proteinet sammen forværrer symptomerne på HS.

Skrevet af Terry Jo Bichell den 11. august 2014

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Cecilie Bornakke

Oprindelig offentliggjort 30. januar 2014

---

*Metallet kobber spiller måske en rolle i forværring af symptomerne for Huntingtons Sygdom. Bing Zhou og hans gruppe ledte efter forbindelser mellem HS og mængden af kobber i hjernecellerne (neuronerne). De fortæller, at HS-symptomerne forbedres hvis mængden af kobber i neuronerne reduceres eller hvis man forhindrer kobberet i at binde HS-proteinet.*

**Denne artikel var vinderen af 2013 HDBuzz-prisen for unge videnskabsformidlere. Tillykke til Terry Jo Bichell fra Vanderbilt University med succesen.**

### Kobber og HS

Det er svært at forestille sig, at metal kan have noget at gøre med Huntingtons Sygdom, men faktisk har hver eneste celle i hjernen brug for metal for at fungere. Bittesmå metalpartikler, kaldet ioner, leder elektriske ladninger. Elektricitet er neuroners valuta. Hjernen har brug for metal ligesom en økonomi har brug for penge. Og **kobber**, blandt andre metaller som jern og mangan, spares op og bruges anderledes i hjerner med Huntingtons Sygdom.

Kobber samles i unormalt store mængder i HS- hjerner, især i striatum, som er den del af hjernen, der tidligst bliver påvirket ved HS. Kobber øger også dannelsen af **aggregater**, de samlinger af protein, der dukker op ved HS og Alzheimers Sygdom. Desuden kender fans af HDBuzz til **PBT2**, et nyt lægemiddel, der er i den tidlige fase af kliniske forsøg som en behandling for HS. PBT2 virker ved at forhindre kobber i at klistre til det huntingtin-protein, som dannes ud fra det muterede HS-gen, og det reducerer de giftige virkninger af aggregaterne. En ny artikel fra Bing Xhous gruppe ved "Tsinghua University" i Kina, rapporterer om eksperimenter, der hjælper med at forklare disse forbindelser mellem kobber og HS.

Kobber er et vigtigt næringsstof ligesom andre vitaminer og mineraler. Det er fundet i en række fødevarer fra østers til græskarkerner. Det ville være usundt at manipulere med kobber-indtag i



menneskers kost, så for at studere kobber ved HS, brugte forskerne gensplejsede bananfluer.

## Hvorfor fluer?

Der er mange gode grunde til at bruge bananfluer i forskning. Fluer spiser flyvefoder, så det er nemt at ændre opskriften ved at tilføje ingredienser som kobber. Det er også hurtigere at ændre gener i en flue end i mus. Vigtigst er det, at bananfluer får symptomer der minder om Huntingtons Sygdom, når de har en mutation i HS-genet. Ligesom mennesker har fluer med HS-mutationen større kobber-depoter i deres hoveder, og de udvikler også aggregater i deres hjerner.

Zhou-holdet brugte to forskellige modeller af HS-fluer for at sammenligne de menneskelige HS-gener og flue-HS-gener. Den ene fik HS-genet erstattet med et mutant menneskeligt HS-gen. Den anden flue fik HS-mutationen indsat direkte i flue-HS-genet. Begge fluer udviklede symptomer på "flue-HS", bl.a. kortere levetid og bevægelsesvanskeligheder. Disse symptomer ændrede sig når kobber blev holdt inde i eller ude af neuronerne.

## Transportproteiner

Hvordan kommer kobber ind og ud af neuroner? Ligesom alle andre celler, har neuroner proteiner, der fungerer som dørvogtere, kaldet **transportere**. Transportere fungerer ofte som dørmænd til en fest ved at tillade festgængere med den rette invitation at komme ind, mens de blokerer døren for alle andre. Transportere kan også sparke uønskede gæster ud. For at forstå effekten af kobber på HS, identificerede forskerne en transporter, der bringer kobber ind i neuroner, og en anden, der sparker kobber ud. Derefter brugte de genetiske værktøjer som nøgler til at låse eller åbne alle kobber-indgange og -udgange, én efter én.



Så det var ikke kobber eller HS-mutation alene, der gav symptomer - det var når de arbejdede sammen!



Da Zhou's hold øgede kobberindholdet inde i neuronerne ved at låse udgangene eller åbne flere indgange, blev HS-symptomerne værre. Når de lavede færre indgangstransportere eller flere udgangs-transportere, blev symptomerne bedre. Med andre ord, ved at blokere neuronernes kobber-indgange, så kobberet ikke kan komme ind, eller ved at lave ekstra udgange, så kobberet hurtigt forsvinder, forbedrede de symptomer, der var forårsaget af HS-mutationen.

## Hvordan giver kobber problemer?

At sparke kobber ud af hjernen lyder som en god måde at behandle HS på, men det er svært fordi cellerne har brug for den helt rette mængde kobber for at være fungere ordentligt. Når der blev flere udgangs-transportere, hjalp det HS-fluerne med det menneskelige gen til at leve længere, men det gav dem faktisk også flere unormale bevægelser. Intet er gratis.

Måske har den dårlige indflydelse af kobber på mutant HS noget med aggregater at gøre. Hvis du sætter nogle HS-proteinfragmenter på en tallerken og tilsæt kobber, danner de flere af de forbistrede klatter. For at undersøge betydningen af kobber på dannelsen af aggregater i HS, brugte Zhou-gruppen en anden flue med et lysende grønt protein hæftet på HS-proteinet. Når disse fluer blev ældre, kom der flere lysende grønne pletter til syne under et mikroskop, hvilket betød, at der blev dannet flere aggregater. Når kobber blev ført ud af neuronerne (ved at blokere indgange eller lave flere udgange), blev der dog dannet færre aggregater! Og da kobber blev tvunget til at blive inde i neuronerne (ved at blokere udgangene), kom der flere aggregater.

## Sammen om forbrydelsen?

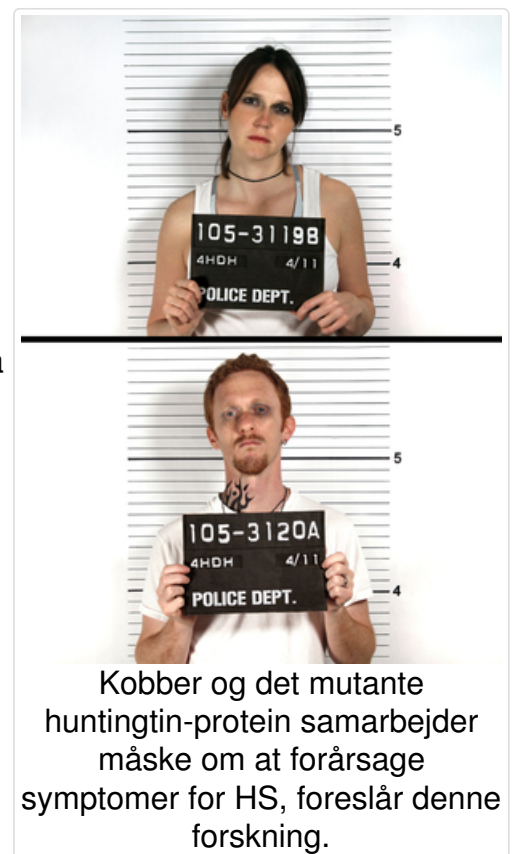
Det så altså ud som om huntingtin-proteinet kunne være den egentlige dørmand, der drejer dørhåndtaget på kobber-indgange og -udgange. Nej. Intet omkring HS er nogensinde simpelt, og det viste sig, at Zhou's gruppe ikke kunne finde noget bevis for, at HS-proteinet direkte kontrollerede kobber-transporterne. De blev så at sige aldrig set hånd i hånd. På den anden side kan der være et direkte skadeligt forhold mellem kobber og HS-proteinet. Tidligere forskning har vist, at kobber binder sig to forskellige steder på den første del af HS-proteinet. Mistænkeligt nok er det den samme del af proteinet, der indeholder HS-mutationen.

Måske har det muterede HS-protein brug for en kobber-medskyldig til at gøre sit beskidte arbejde. For at undersøge denne idé, skabte forfatterne endnu en flue hvor de fjernede de to kobber-bindingssteder ved HS-mutationen. Det er lige som at fjerne kobberets to siddepladser på et fly. Uden et sted at sidde, kan kobber ikke få en tur på HS-proteinet. Og sandelig om ikke fluen levede længere når kobber-bindingsstederne blev blokeret, selv med HS-mutationen! Så pointen er, at det hverken var kobber alene eller HS-mutationen alene, der forårsagede symptomerne - det var HS-mutationen *og* kobber, der gjorde det sammen!

For at sætte denne idé på skarp prøve, blokerede Zhou-gruppen kobber-transporterne i den flue hvor kobber-bindingsstederne allerede var blevet fjernet. Når de nu flyttede ekstra kobber ind i eller ud af neuronerne så de ingen ændringer i HS-symptomerne og ingen stigning i antallet af aggregater. Med andre ord, så skal kobber bindes direkte til det mutante HS-protein for at forværre symptomerne.

## Hvad betyder det for patienter?

Lad os ikke glemme, at dette er en undersøgelse af fluer, ikke mennesker. Dette arbejde kan ikke direkte fortælle noget om Huntingtons Sygdom hos mennesker. Men det kan give os et fingerpeg.



Hvis du spekulerer på, om Zhou's arbejde betyder, at mennesker med HS bør undgå kobber i deres kost, så husk, at mennesker har brug for kobber for at fungere ordentligt. Så at udelukke kobber fra din kost er ikke det rigtige at gøre.

Denne undersøgelse tyder på, at kobber har en dårlig indflydelse på HS-mutationen. Disse resultater hjælper med at forklare hvorfor PBT2 måske kan være en god behandling at teste ved Huntingtons Sygdom. Måske kan der designes andre lægemidler til at blokere kobber-indgange i neuroner eller holde kobber og mutant HS adskilt.

Én nøgle til HS kunne være lavet af kobber!

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## **Ordliste**

**Huntingtin-protein** proteinet, der dannes af HS-genet

---

© HDBuzz 2011-2017. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg [hdbuzz.net](http://hdbuzz.net)

Dannet 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/155>