

Springende gener: HS-proteinet invaderer hjernetransplantater



Et studie af hjernerne fra HS-patienter, der modtog transplantater af føtalt væv viser et overraskende resultat

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 9. september 2014

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Mette Gilling Nielsen

Oprindelig offentliggjort 26. maj 2014

Huntingtons Sygdom forårsages af dysfunktion og tidlig død af hjerneceller. Det har længe været et mål for nogen HS-forskere at udskifte de døde og døende celler med stamceller. Et nyt studie undersøger den langsigtede sundhed af nogle af de tidligste celletransplantater i HS-patienters hjerner - og fandt noget overraskende.

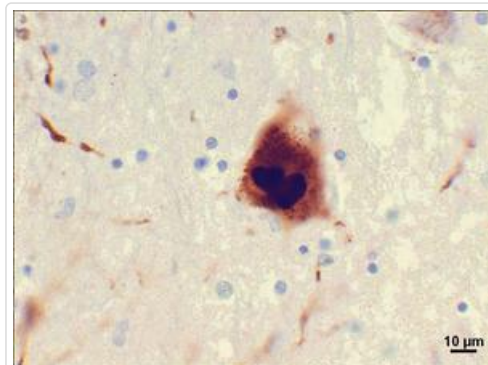
Udfyld hullerne i HS-hjernen

Huntingtons Sygdom og andre 'neurodegenerative' sygdomme opstår når specifikke celler i hjernen dør. Disse hjerneceller dannes primært under vores tidlige udvikling, hvilket er ærgerligt for mennesker, der bærer HS-mutationen. Efter vi bliver født danner de fleste hjerneregioner nemlig ikke nye hjerneceller til at erstatte dem, der uundgåeligt bliver tabt som en del af den naturlige aldring.

Hvad nu hvis vi kunne tage væv fra en hjerne, der er under udvikling og bruge det til at udfylde hullerne i en degenereret HS-hjerne? Selvom det måske lyder lidt ulækkert, så er det teknisk muligt at dissekere områder af hjernen fra menneskefostre og sætte dem ind i de degenererede hjerneregioner hos HS-patienter.

Behandling med celleudskiftning

I virkeligheden går denne 'celleudskiftnings-idé' ved HS langt tilbage. I midten af 1980'erne, viste en række undersøgelser på dyr, at det var muligt at reparere hjerneskader forårsaget af toksiner ved at transplantere hjerneceller fra fostre ind i det beskadigede område. Efterfølgende arbejde i mere avancerede dyremodeller underbyggede idéen om, at denne tilgang kunne være gavnlig.



I hjernen hos patienter med Parkinsons Sygdom (PS) finder man klumper af proteiner kaldet 'Lewy bodies'. Nye undersøgelser tyder på, at disse klumper af affald også findes i nye, unge, celler, der transplanteres ind i hjernen hos PS-patienter.

Foto af: Suraj Rajan

Baseret på disse undersøgelser i dyr og det fremskridende arbejde med lignende forsøg inden for Parkinsons Sygdom, fik et lille antal HS-patienter transplanteret hjernevæv fra fostre ind for mere end 15 år siden. Desværre viste ingen af de patienter der var blevet transplanteret nogen vedvarende, hvis nogen overhovedet, forbedring af deres HS-symptomer efter transplantationen.

Én patient, der gennemgik transplantation med fostervæv døde omkring 18 måneder efter operationen af andre årsager(hjertesygdom). Dette var selvfølgelig trist for patienten og dennes familie, men det gjorde det muligt for forskerne at undersøge det transplanterede væv og se hvordan det klarede sig i hjernen. En mulig forklaring på hvorfor patienterne ikke fik det meget bedre kunne være, at transplantatet måske ikke havde overlevet, eller måske ikke havde lavet de rigtige forbindelser i patientens hjerne.

Denne tidlige undersøgelse viste, at det føtale væv overlevede i hjernen hos HS-patienten og at cellerne i transplantatet så ud til at lave de rigtige forbindelser til andre celler i hjernen. Det var en god nyhed fordi det betød, at denne form for transplantation var teknisk mulig, men det var også en dårlig nyhed fordi det betød, at vi ikke kunne forklare hvorfor patienten så ikke fik det bedre.

Nye celler, gamle problemer

Efter noget tid kunne forskerne undersøge et større antal hjerner fra patienter med Huntingtons Sygdom, som i sidste ende var døde af HS flere år efter de havde modtaget transplantater af føtalt væv. Denne undersøgelse pegede på en mere skuffende årsag til hvorfor transplantationen ikke havde virket: de nye celler så ud til at være døende, ligesom de gamle celler omkring dem.

Dette var uventet! Husk, at de celler, der var sat ind i hjernen på HS-patienterne var fra menneskefostre (uden HS-mutationen) så cellerne var altså meget unge. Ikke desto mindre så det ud som om, at det at være inde i en HS-hjerne gjorde disse helt nye celler syge, og fik dem til at dø ligesom de celler det var meningen, at de skulle erstatte.

Tilsvarende skuffende resultater blev observeret i patienter med Parkinsons Sygdom, der havde modtaget føtale transplantater, hvilket tyder på, at dette kan være et generelt problem med hele ideen omkring celleerstatningsterapi. Måske er hjernen hos patienter med neurodegeneration bare alt for ugæstfri for nye celler til at være til megen hjælp.

Så meget for den idé

Men hvordan kunne det være? Hvis donorcellerne ikke har HS-mutationen, hvorfor bliver de så syge ligesom de celler, der har mutationen? Vi kender ikke svaret på dette spørgsmål endnu, men alt tyder på, at hjerneceller hos mennesker med neurodegenerativ sygdom kan gøre hinanden syge.

I mange neurodegenerative sygdomme er hjernecellerne fulde af sammenklumplet skrald. Disse klumper kaldes 'aggregater' i HS, 'Lewy bodies' i Parkinsons Sygdom og 'amyloide plaques' i Alzheimers Sygdom. I hvert enkelt tilfælde er celler i bestemte områder af hjernen ude af stand til at skille sig af med det cellulære affald, hvilket kan bidrage til, at de bliver syge og dør.

Man opdagede, at de implanterede, føtale transplantater hos patienter med Parkinsons Sygdom indeholdt Lewy bodies ligesom de syge celler omkring dem. Det var meget overraskende - disse var raske, unge celler, og normalt tager det årtier for Parkinsons Sygdom at udvikle sig.

Nyt HS-arbejde

Kunne noget lignende ske i transplantater hos patienter med Huntingtons Sygdom? En nylig undersøgelse fra en gruppe forskere under ledelse af Francesca Cicchetti på 'Université Laval' tyder på, at der måske foregår noget underligt. Cicchetti undersøgte hjernerne hos 3 HS-patienter, der døde omkring 10 år efter at have modtaget transplantater af føtalt væv.

For at forstå deres resultater er vi nødt til at genopfriske et par ting om hvordan HS opstår. Hver HS-patient har arvet en muteret (ændret) kopi af HS-genet, som får deres celler til at lave et mutant HS-protein. Det er dette mutante HS-protein, der forårsager ødelæggelserne i HS-hjernen. Faktisk er de fleste af de klumper af skrald, der findes i HS-hjernecellerne ('aggregater') lavet af det mutante HS-protein.

Cicchettis gruppe bemærkede noget mærkeligt ved det implanterede fostervæv i HS-patienternes hjerner - det indeholdt aggregater! Det er meget overraskende, fordi det transplanterede væv ikke har et mutant HS-gen hvorfor det heller ikke bør have noget mutant HS-protein. Hvad sker der?

Altså: klumper af mutant HS-protein var ikke inde i cellerne i transplantatet, men sad fast uden for cellerne som affald, der ikke burde være der. Der er ingen forklaring på denne overraskende observation, men det er vigtigt at finde ud af hvor disse aggregater kommer fra, og om de er en bidragende årsag til, at transplantationerne ikke virker. Men nu ved vi i det mindste, at aggregaterne er der.

Så hvad nu?

Resultaterne af denne undersøgelse samt de øvrige studier i andre neurodegenerative sygdomme tyder på, at vi er nødt til at være meget forsigtige med bare at erstatte døde celler i degenererede hjerner. Hvis den underliggende sygdom stadig til stede, kan de nye celler vi sætter ind i hjernen simpelthen også blive syge.



Cicchettis gruppe bemærkede noget mærkeligt ved det implanterede fostervæv i HS-patienternes hjerner - de indeholdt aggregater! Det er meget overraskende, fordi det transplanterede væv ikke har et muteret HS-gen.



Dette er ret skuffende nyheder for behandling af HS med celleerstatningsterapi. Der gøres dog store fremskridt i stamcelleforskning rundt omkring i verden, så denne historie er ikke enden på det hele. Desuden, selvom celleerstatningsterapi synes at være en attraktiv idé så fortsætter arbejdet med at booste de levende celler, i stedet for at erstatte dem når de dør, for fuld hastighed.

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

Ordliste

Parkinsons Sygdom en neurodegenerativ sygdom, der ligesom HS, involverer problemer med koordinering af bevægelse

Neurodegenerativ En sygdom forårsaget af fremadskridende funktionssvigt og død af hjerneceller (neuroner)

Stamceller celler, der kan dele sig og blive til andre typer celler

© 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

Dannet 10. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/167>