

Belysning af udviklingen af Huntingtons Sygdom

Forskere har benyttet mus med lysende hjerneceller til at identificere neurodegenerationens første skridt

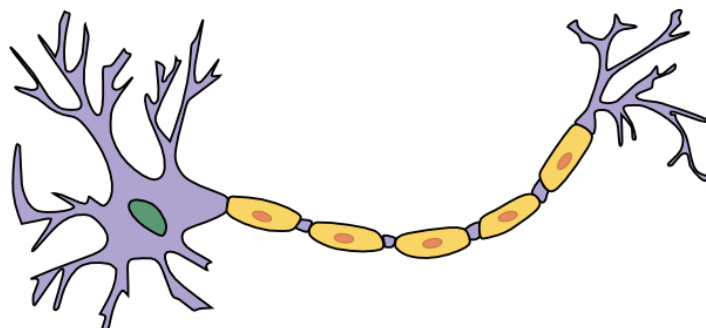
Skrevet af Dr Tamara Maiuri 4. juli 2014 Redigeret af Dr Jeff Carroll

Oversat af Mette Gilling Nielsen Oprindeligt offentliggjort 25. juni 2014

Udviklingen af Huntingtons Sygdom (HS) er en langvarig proces, hvor de første forandringer i hjernen sker længe før vi observerer symptomer hos patienterne. Det giver mening at fokusere vores indsats på at behandle de tidligste forandringer, at tackle problemerne i opløbet. Men hvilke ændringer er der tale om, og hvordan kan vi bremse dem? En nylig undersøgelse har bogstaveligt talt kastet lys over dette spørgsmål. Ved at skabe HS-mus med lysende hjerneceller, har forskere ved "University of Nottingham Medical School" og "Babraham Institute" i England fundet ud af, at nogle af de tidligste forandringer sker inden cellerne begynder at dø og i et område af hjernen, hvor HS-forskerne aldrig før har tænkt på at kigge efter.

Tænd for det magiske, farvede lys

I de pågældende mus lyser en lille procentdel af hjernecellerne, der kaldes neuroner, op. Neuroner kan opfattes som miniature informations-processorer, der modtager indkommende signaler på input strukturer, der kaldes "dendritter", behandler oplysningerne i cellekroppen eller "soma", og sender signalet ned igennem en lang tynd ledning kaldet "aksonet".



I denne tegneserie, er neuronernes "dendritter" de tynde udløbere til venstre. Neuronets "soma" er den primære del af cellen (her lilla). Den lange ledning, der stikker ud til højre er neuronets "akson".

Foto af: Quasar Jarosz

Oplysningerne videresendes til den næste neurons dendritter hvorved budskabet sendes igennem et voldsomt komplekst netværk - beskeder, der koordinerer hver eneste af vores tanker, handlinger og kropslige funktioner. Denne kompleksitet betyder, at neuroner er tæt pakket imellem alle mulige andre celler i hjernen. Så, ligesom det nostalgiske "Lite-Brite" legetøj (sort plade med huller hvori farvede lamper kan sættes for at danne et billede), får belysning af en lille delmængde af neuroner et klart billede til at træde frem fra mørket og den resterende del af hjernen.

En anden grund til at neuroner i hjernen er svære at studere er, at en neurons "udgående ledning" eller "akson", kan fortsætte over lange afstande. De neuroner, der styrer kroppens bevægelser for eksempel, har deres cellekrop (soma) i cortex (den ydre, rynkede del af hjernen), men sender deres aksoner hele vejen ned til rygmarven. Det er en lang tur for en lille celle!

Ved at oplyse en hel celle kan forskerne følge en specifik neuron fra de dendritiske input-punkter via soma, langs aksonet til det endelige bestemmelsessted i et andet hjerneområde. Dette betyder, at forskerne kan undersøge om abnormiteter i aksonet er forbundet med ændringer i resten af den celle som det specifikke akson tilhører. At finde ud af hvilken del af hjernecellen, der først bliver syg kan hjælpe forskerne til at forstå hvilke processer, der først går galt ved HS.

Neuronerne i to forskellige HS musemodeller blev oplyst på denne måde: den ene musemodel var en "transgen"-model og en anden en "knock-in"-model. Den "transgene" mus de brugte er blevet manipuleret til at bære en lille bid af det mutante HS-gen fra et menneske. "Knock-in"-museen har derimod fået sat den forlængelse ind i sin muse-version af huntingtin-genet, der forårsager HS hos mennesker.

Den største forskel mellem disse to musemodeller er den hastighed og sværhedsgrad hvormed de bliver syge. Sygdommen skrider meget hurtigere frem hos den transgene model (viser symptomer efter 12 uger versus 12 måneder i knock-in modellen), hvilket kan være en fordel, for eksempel for at få hurtigere svar på om potentielle lægemiddelkandidater virker. Knock-in-modellen tager meget længere tid om at blive syg og har mindre drastiske symptomer (nogle gange mere vanskelige at måle), men symptomerne ligner mere dem, der ses hos HS-patienter, hvilket gør det til en mere præcis model. Ved forskning skal man ofte afveje om præcision eller hastighed er vigtigst, hvilket også er tilfældet ved disse to modeller.

Buler i ledningen

»Vi bliver nødt til at overveje hvilke dele af cellerne, der bliver syge inden vi kan finde ud af hvordan de skal behandles.«

Selvom HS er en hjernesygdom, er de problemer, der findes ved HS ikke jævnt fordelt i hele hjernen. Det vides, at celler i visse områder af hjernen bliver syge og dør tidligere end andre. En lille region dybt inde i hjernen kaldet "striatum" er den mest sårbare del af hjernen ved HS, idet den næsten forsvinder i løbet af sygdommen.

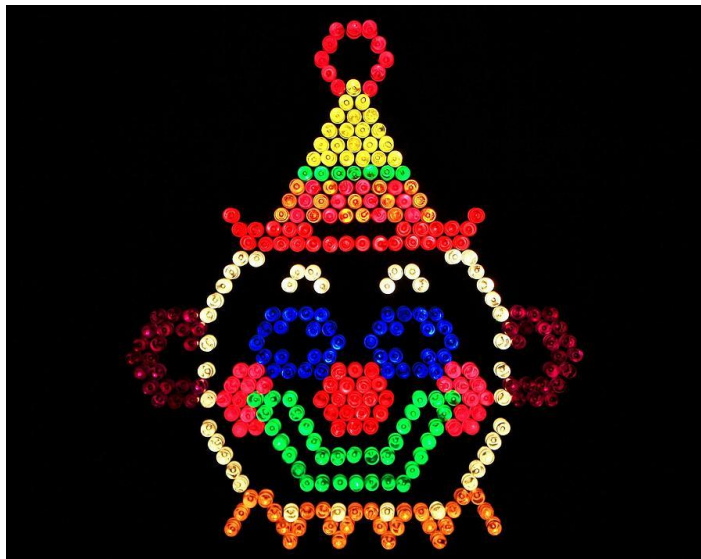
For at studere dette hjerneområde i HS-mus, sammenlignede forskerholdet de lysende neuroner i begge modeller i både de tidlige og sene stadier af sygdommen. Overraskende nok var neuronerne normale og sunde i de transgene mus selvom musene havde en række symptomer. Dette tyder på, at andre faktorer, udover død eller dysfunktion af neuronerne i striatum, kan medføre de HS-lignende symptomer, der ses i disse mus.

I knock-in-modellen havde mus i de tidlige sygdomsstadier normale, sundt udseende hjerneceller i striatum, mens mus i de senere sygdomsstadier havde områder med hævede aksoner. Husk, aksonerne er de ledninger, der sender signalet ud af neuronerne og dermed sender budskaber videre til andre celler i hjernen.

Aksonal hævelse sker som en naturlig del af vores aldring og som led i nogle hjernesygdomme, men det skete tidligere og oftere i knock-in HS-mus. Hvert aksons tilsvarende soma (cellekroppen) og dendritter (inputstrukturerne), så i mellemtiden stadig sunde ud. Dette er meget interessant, da det tyder på, at ændringerne i aksonerne i denne musemodel sker som det første.

Hvis vi antager, at denne milde musemodel repræsenterer et tidligt stadium af hvad der går galt i HS-hjernen, kan disse resultater få os til at fokusere energien på at studere den rigtige del af neuronet - nemlig aksonet. Der er meget, der tyder på, at der er problemer i aksonerne ved HS, og disse resultater bakker op om idéen om, at disse problemer er værd at forstå ved HS.

Forskerne var ikke tilfredse med kun at undersøge ændringerne i striatum så de undersøgte mange andre områder af hjernen i håb om at identificere andre tidlige ændringer i HS-hjernen. Overraskende nok var den region, der havde den mest udtalte hævelse af aksonerne en struktur i nærheden af striatum kaldet *stria terminalis*, som er involveret i angst-relateret adfærd.



Ligesom det nostalgiske "Lite-Brite" legetøj (en sort plade med huller hvori man kan sætte farvede lamper og danne billeder), kan en andel af neuronerne lyses op hvilket danner et billede imod den mørke baggrund fra resten af hjernen.

Axoner i "stria terminalis" viste hævelse selv i de tidlige stadier af sygdomsudviklingen, og hævelserne blev værre i de sene stadier. Igen kunne ethvert involveret akson spores tilbage til en cellekerne (der lå i en hjerneregion kaldet amygdala), og disse cellekerner var stadigvæk sunde. Dette antyder, at det område af hjernen, der hedder amygdala også er værd at være ekstra opmærksom på ved HS.

Et sting i tide sparer dig for ni

Vi bliver aldrig trætte af at sige, at genetisk modificerede mus ikke er HS-patienter, og ingen musemodel vil være i stand til at fortælle os alt om hvad der sker i HS-hjernen. Men resultaterne af denne undersøgelse fortæller os i det mindste, at i en model, der ligner tilstanden i HS-patienter mere end andre mus så ser man ødelæggelse af aksonerne inden resten af cellen ødelægges. Vi er nødt til at tænke over hvilke dele af cellen, der er syge, før vi kan tænke over, hvordan man behandler det. Så selvom knock-in musemodellen har sine begrænsninger er det et godt sted at starte med at studere ødelæggelsen af aksonerne ved HS.

Denne undersøgelse fortæller os også, at det første sted, der rammes i HS-hjernen måske alligevel ikke er striatum. Det var dog ikke alle neuroner i striatum, der var oplyste i dette studie så vi kan ikke være helt sikre. Men vi har helt sikkert fået en ny hjerneregion at undersøge, og hvis det viser sig at være her ødelæggelserne starter, så vil det være et attraktivt mål for behandlinger, der kan stoppe skaderne, før de starter.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

Transgen en organisme, der har fået et eller flere ekstra "fremmede" gener indsat i sit DNA.

Knock-in en organisme, der har fået ændret et gen - for eksempel ved at sætte et langt CAG-repeat ind i huntingtin-genet.

Amygdala et lille hjerneområde i temporallappen, der er vigtigt for følelser og reaktion på angst.

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videregiver information.

Akson lange udløbere på neuroner, der fungerer som elektriske ledninger til at sende signaler i nervesystemet.

Soma neuronets cellekrop, der indeholder cellekernen hvor generne (DNA) findes.

© HDBuzz 2011-2021. 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 13. april 2021 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/168>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.