

Fremstilling af en bedre musefælde: En ny model for Huntingtons Sygdom

Ny muse-model giver indblik i Huntingtons Sygdom

Skrevet af Melissa Christianson 9. april 2015 Redigeret af Dr Jeff Carroll

Oversat af Majken Siersbæk Oprindeligt offentliggjort 16. marts 2015

Det meste forskning i Huntingtons Sygdom (HS) foregår ved brug af dyremodeller, der efterligner sygdommen i mennesker. Dog gengiver disse modeller typisk kun få af sygdommens symptomer, og der er vigtige symptomer, som overhovedet ikke findes i nogen af modellerne. Nu gør spændende ny forskning fremskridt i løsningen af disse problemer - og lærer os samtidigt om sygdommen.

En opskrift på sygdom

Huntingtons Sygdom skyldes en specifik ændring i et enkelt gen hos mennesker. Genet for HS er normalt enormt - mere end 10 gange større end gennemsnittet for et menneskeligt gen - og det bliver endnu større i HS, fordi en lille del bliver gentaget for mange gange.

En lille smule gentagelse lyder måske ikke som et stort problem, men det er det, når man husker på, at gener er **instruktions-manualer**: De fortæller cellerne i vores krop, hvordan de skal danne de proteiner, som er nødvendige for at opretholde deres funktioner. Her en lille tænkt analogi: Tænk hvad der ville ske, hvis du gentog et trin i opskriften for chokoladesmåkager - hvis du i stedet for at tilsætte præcis 2 afmålte kopper mel tilsatte 2 kopper, så 2 kopper mere og så yderligere 2 kopper. Selvom din dej stadig indeholder de rette ingredienser, så vil dine chokoladesmåkager blive stenhårde istedet for dejligt sprøde.



Lige som en småkage-opskrift beskriver hvordan man laver småkager, beskriver

Huntington-genet hvordan man laver Huntingtons-protein.

Foto af: [Free Images](#)

Dette kan sammenlignes med det, der sker i HS. Ligesom småkage-opskriften giver instruktioner for hvordan man laver småkager, så giver genet, der medfører HS, instruktioner i hvordan man laver det ændrede HS-protein. Når der er ekstra gentagelser i genet, bliver proteinet lavet forkert.

Selvom vi ved præcis hvad der går galt med den genetiske opskrift i HS, så forstår vi desværre stadig ikke hvordan vi kan reparere det ændede protein.

Her, der og alle vegne

En del af forklaringen på hvorfor forskere ikke har fundet svar på dette er, at de ikke kender den normale funktion af Huntington-proteinet, og dermed heller ikke ved, hvordan ændringer i den genetiske opskrift påvirker denne funktion.

For de fleste proteiner gælder det, at dets lokalisering i cellen giver en god ledetråd til hvad dets funktion er. Hvis et proteins funktion er at beskytte DNA, vil du finde det tæt på cellens DNA. Hvis et proteins funktion er at flytte ting ind eller ud af cellen, så finder man det tæt på cellens ydre membran.

For Huntington-proteinet fungerer denne strategi desværre ikke - fordi det findes **overalt**. Det er ikke kun i vores hjerner. Det er i muskler, huden og alle andre celler i den menneskelige krop.

Værre endnu, det findes forskellige steder inde i alle disse celler. Hvis man tænker på en celle som en fabrik, så består en celle af to meget vigtige dele: Fabrikens gulv hvor alt arbejdet udføres (kaldes cytoplasmaet) og kontrolrummet hvor ordrene kommer ind, og beslutningerne tages (kaldes kernen). Huntington-proteinet findes begge steder.

Eftersom proteinet er spredt sådan ud, er det virkelig svært for forskerne at finde ud af hvorfor ændringer i det fører til de symptomer vi kender fra HS i mennesker.

Mus og mænd...og orm og fluer og aber

Heldigvis undersøger forskere over hele verden dette problem. Som hjælp benytter de sig af avanceret genetik til at gendanne de genetiske ændringer, man ser ved HS i mennesker, i dyr. Ved hjælp af undersøgelser i orme, bananfluer, mus, rotter og aber - en hel ark af forskellige arter - kan forskere stille de specifikke spørgsmål omkring sygdommen på en måde, som er umuligt, eller i det mindste uetisk, i mennesker.

»De fleste dyremodeller for Huntingtons Sygdom viser kun et eller ganske få symptomer, og nogle af de vigtige symptomer i mennesker viser sig slet ikke.«

Selvom det er fristende at tænke på denne smarte genetik som at "skabe" HS i dyr, så er det vigtigt at huske, at HS er en *menneske*-sygdom. Faktisk så udviser de fleste dyremodeller for HS kun et eller ganske få symptomer, og nogle af de vigtigste symptomer i mennesker, viser sig slet ikke i dyremodeller.

Lad os bygge en bedre musefælde

For at adressere dette problem besluttede forskere i Williams Yangs laboratorium på UCLA (University of California, Los Angeles) at videreudvikle musemodellen for HS. Denne nye model blev ikke lavet i en almindelig mus, men tog i stedet for udgangspunkt i en speciel mus, der genetisk indeholdt det menneskelige HS-gen med alle dets ekstra gentagelser.

Men, forskerne fra UCLA mistænkte, at andre dele af genet, der koder for HS også er vigtige. De var specielt interesserede i en lille del i begyndelsen af genet, før gentagelserne. Denne lille del i begyndelsen af genet påvirker hvor proteinet for HS lokaliseres i cellen: Om det lokaliseres i cytoplasmaet (fabrikkens gulv) eller kernen (fabrikkens kontrolrum). De fleste modeller for sygdommen ignorerer denne del af genet, mens forskerne fra UCLA mistænker, at det kan påvirke HS-symptomerne.

De undersøgte denne idé ved at lave en version 2.0 af musen beskrevet ovenfor. Det gjorde de ved at tage to forskellige versioner af det menneskelige gen for HS - en af normal længde og en med ekstra gentagelser, der medfører sygdommen. De slettede den lille del i begyndelsen af begge versioner. Dette er en lille, men potentiel vigtig, ændring - ligesom at brække spidsen af en blyant. Efterfølgende puttede de hver version tilbage i musen og stillede spørgsmålet, om disse mus ville udvikle HS-lignende symptomer som mennesker.

Resultaterne er...

Du ved at disse forskere fandt noget interessant - ellers ville du ikke læse om deres arbejde på HDBuzz!

Forskerne fra UCLA fandt ud af, at den lange version af genet medførte HS-lignende symptomer - selvom musene med den normale version havde det fint. Dette var forventeligt, eftersom den lange version medfører HS-lignende symptomer i mange forskellige dyr.

Men disse symptomer viste sig *meget tidligere* og var *meget mere alvorlige* end de er, når den lille del i begyndelsen af genet (den afbrækkede spids af blyanten) er intakt.

Endnu mere interessant var dog *typen* af symptomer, som opstod i de ramte mus. Disse mus udviklede specifikke bevægelses-forstyrrelser, fremadskridende forværring af gangproblemer, og spontane fald, hvilket alle er i **påfaldende overensstemmelse** med de symptomer, der ses hos mennesker med sygdommen. I tidligere forskningsstudier har forskere **aldrig før genskabt** disse vigtige symptomer, som kan medføre betydelig invaliditet for mennesker med HS.



I deres nye model tager forskere normale og lange versioner af Huntington-genet, sletter et lille stykke i starten af genet, der svarer til spidsen af en blyant, og indsætter disse gener i mus.

Udover disse nye symptomer, så efterlignede de påvirkede mus mange andre vigtige træk fra HS, som f.eks. tab af hjerneceller og væggtab.

Og hvad så?

Disse nye mus giver HS-fællesskabet et betydningsfuldt værktøj, fordi de bidrager med en ny måde at klarlægge hvorfor og hvordan vigtige sygdomssymptomer opstår.

Desuden hjælper disse mus allerede forskere med at lære mere om, hvordan det ændrede HS-protein virker - såsom hvor det udøver sin virkning. Ud fra studier af disse mus har forskere lært at fokusere på lokalisering, lokalisering, lokalisering - at placeringen af det ændrede HS-protein i cellen er vigtig. Når for meget af proteinet forbliver inde i cellens kontrolrum (kernen), bliver symptomerne værre. Denne nye viden vil hjælpe forskere med at udvikle nye behandlingsmuligheder for HS.

Hvor bevæger vi os hen nu?

Hvis du har været opmærksom, vil du have lagt mærke til, at den forskning vi har beskrevet her, blev udført i mus. Eftersom HS er en menneske-sygdom betyder det, at vi skal tage alle disse nye spændende fund med et gran salt: Det er nødvendigt med mere arbejde for at vise, at de samme ting gør sig gældende i mennesker.

Og selvom den nye model efterligner HS-lignende symptomer, så kræver det en ændring i DNA'et (fjernelse af den lille del i begyndelsen af HS-genet), som ikke forekommer i sygdommen hos mennesker. Forskere arbejder stadig på at forstå, hvorfor denne ekstra ændring påvirker symptomerne i mus, og hvad det betyder for sygdommen i mennesker.

Til slut, selvom de nye informationer hjælper i udvikling og test af forskellige behandlingsmuligheder for HS, så er selve forskningen **ikke en behandling**. Det betyder, at de direkte effekter af denne nye forskning stadig ligger et stykke ud i fremtiden for

patienter. Ikke desto mindre er disse nye oplysninger meget spændende, fordi vi for hver gang vi lærer om HS, genet og proteinet, gør vejen mod en bedre behandling hurtigere og kortere.

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

© HDBuzz 2011-2020. 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 24. oktober 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/193>

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.