

Ny forskningsmetode indikerer, at et antioxidant gen beskytter sårbare neuroner



Forskere bruger en ny teknik i HS-mus til at afdække et gen, Gpx6, der beskytter sårbare neuroner.

Skrevet af Leora Fox den 25. november 2015

Redigeret af Dr Tamara Maiuri; Oversat af Cecilie Bornakke

Oprindeligt offentliggjort 6. april 2015

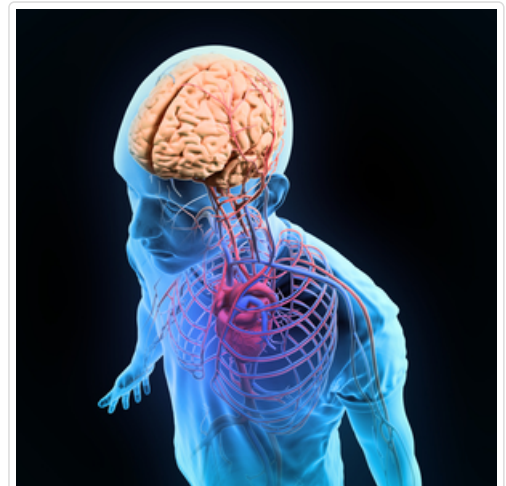
Forskere har udviklet en ny teknik, der gør det muligt at undersøge hvilke gener, der bidrager til at få Huntingtons Sygdom og andre neurodegenerative lidelser til at udvikle sig. Det er første gang dette er muligt i centralnervesystemet hos pattedyr. Forskerne benyttede teknikken i en HS-mus og fandt frem til et antioxidant gen, Gpx6, som beskytter neuroner.

Elegante modeller til vigtige spørgsmål

HS-forskere er konstant på udkig efter spor, der kan forklare de store spørgsmål bag deres arbejde. Hvordan kan en enkelt genetisk mutation forårsage en kompleks og fremadskridende neurologisk lidelse? Hvilke molekylære forløb skal vi fokusere på for at arbejde imod succesfulde behandlinger?

Simple modelsystemer såsom gær eller celler i en skål anvendes ofte til at "screen" (undersøge) et stort antal gener, som kan spille en central rolle for de ødelæggelser, der opstår under en sygdom eller for at beskytte mod selv samme ødelæggelser. Men resultaterne kan ikke altid oversættes til nervesystemet hos pattedyr - det er en væsentlig udfordring for at gøre forskningsfremskridt.

En gruppe forskere har for nyligt udviklet en metode til at undersøge hvilke gener, der har en beskyttende effekt i centralnervesystemet på musemodeller for forskellige sygdomme. De besluttede at anvende deres nye teknik for første gang på en musemodel for Huntingtons Sygdom, og her fandt de frem til et gen, som er vigtigt for at holde sårbare hjerneceller i live og fremme en bedre adfærd i musene. Men hvordan vidste de, hvilke gener de skulle lede efter?



Fund fra simple modelsystemer som f.eks. gær eller celler i en skål kan ikke altid overføres til nervesystemet hos pattedyr.

Lad os starte ved begyndelsen: søgningen efter ændringer i aldrende neuroner

Forskerholdet blev ledet af Dr. Miriam Heiman på "Broad Institute of MIT and Harvard University". De fokuserede på neuroner i striatum, et område i hjernen, der styrer funktioner som bevægelse, humør og motivation. Striatums celler er de mest sårbare over for ødelæggelserne i de tidlige stadier af HS.

Neuroner forandrer sig naturligt med alderen, hvor forskellige sæt af gener bliver tændt og slukket over tid. Holdet undersøgte først normale mus for at beskrive de ændringer, der naturligt opstod i det "genetiske udtryk" i striatum ved aldring. Det gjorde de ved at sammenligne 6 uger gamle mus med 2-årige mus (normale laboratoriemus lever omkring 2 ½ år). Disse ændringer kan fortælle os, hvordan hvert gens rolle ændrer sig under aldringsprocessen, og kan give et fingerpeg om hvilke gener, der er involveret i sygdomsudviklingen.

Når de kiggede efter ændringer i hvilke gener, der var udtrykt i cellerne fra en sund mus' striatum, så så forskerholdet de største ændringer mellem mus, der var 6 uger gamle og 2-år gamle i gener, der arbejder for at modvirke oxidativt stress, herunder et gen, der kaldes Gpx6.

En antioxidant, der er vigtig under aldring

Gpx6 er en del af en familie af antioxidante proteiner. Faste læsere af HDBuzz kan måske huske, at et andet medlem af GPX-familien, Gpx1, tidligere blev beskrevet at være vigtig i en gærmiddel af Huntingtons Sygdom (<http://en.hdbuzz.net/156>). Hvilken rolle spiller disse proteiner, der bliver ved med at dukke op i HS-forskning?



Gpx6 var øverst på listen over gener, som når det blev slukket, forårsagede død af neuroner i striatum på HS-mus.

Antioxidanter modvirker oxidativt stress, som er forårsaget af reaktive oxygenarter (ROS), et biprodukt ved normal metabolisme. Oxidativt stress øges ved ældning - og endnu mere ved sygdom. (For en gennemgang af oxidativt stress, og hvordan det angribes i behandling af Huntingtons Sygdom, se denne tidligere HDBuzz artikel: <http://en.hdbuzz.net/107>).



Efter at have fundet vigtige aldersrelaterede ændringer i de udtrykte gener i striatum, det mest sårbare område i hjernen ved Huntingtons Sygdom, var forskerne klar til at afprøve deres nye teknik i en musemodel for HS.

Introducerer SLIC

Metoden kaldes SLIC, der er en forkortelse for "synthetic lethal in the central nervous system" (på dansk "syntetisk dødbringende i centralnervesystemet"). Ideen bag "syntetisk dødbringende" er, at en kombination af to genetiske ændringer undertiden kan være mere skadelig end de to ændringer hver for sig. Ligesom legepladsens vippe, hvor børn balancerer på hver sin side, er der balance i det genetiske udtryk, der holder en celle sund. Én mutation alene er måske ikke nok til at få vippen i ubalance. Men hvis der er mutationer i to forskellige gener i den samme

celle, er det ligesom at flytte to børn fra den ene ende af vippen til den anden: balancen er forstyrret, og cellen er meget mere tilbøjelig til at dø, end hvis blot én af disse mutationer optrådte alene.

Vi kan tænke på den mutation, der forårsager Huntingtons Sygdoms som et stort barn på vippen: balancen i hver HS-neuron er allerede blevet flyttet tættere på ødelæggelse. Ved at bruge SLIC-teknikken i en almindelig HS-musemodel kaldet R6/2, der indeholder det menneskelige huntingtin-gen med CAG-mutationen, spurgte forfatterne: "hvilke gener har nok vægt til at modvirke denne ubalance?". Hvis forlænget huntingtin sidder på den ene ende af en vippe og mange gener sidder på den anden, hvilket gen, skulle så springe af, for at sende HS-siden mod jorden?

Princippet bag SLIC er, at forskerne kan "slukke" mange gener på samme tid, men kun et gen pr neuron, og se hvilke gener, der er dødelige i kombination med mutant huntingtin.

Her er deres nye seje teknik opdelt i tre trin.

1) Vælg en gruppe gener, der skal slukkes med "short hairpin RNA" (shRNA).

shRNAs er små RNA-sekvenser, der kan "slukke" et gen ved at binde sig til RNA-meddelelsen, så den aldrig bliver oversat til protein, hvorved genet "slukkes". Forfatterne udvalgte en gruppe shRNA'er, der ville slukke gener, der er vigtige i Huntingtons Sygdom og i den aldrende striatum. På baggrund af de genetiske ændringer de fandt i striatum (som f.eks. Gpx6) og gener fundet tidligere af andre forskere udvalgte de omkring 100 forskellige gener, der skulle slukkes.

2) Indsprøjt den valgte gruppe shRNA i striatum i HS-mus.

For at komme ind i neuronerne er shRNA'erne pakket i specielle vira. Det er ikke den slags vira, der kan give musen en forkølelse - det er derimod vira, der anvendes specifikt i forskning til at levere molekyler, der medfører genetiske ændringer. Når der er indsprøjtet vira i HS-musens striatum, modtager hver neuron en enkelt shRNA, der slukker et gen i hver enkelt celle. Det sker i mange, mange neuroner - omkring 250.000 per indsprøjtning! Divideres det med de 100 forskellige udvalgte gener, så kan de undersøge hvad der sker med 2.500 celler med HS-mutationen, hvor et enkelt andet gen er blevet slukket.

3) Kontroller hvilke gener, der fik HS-neuronerne til at dø.



Vi kan tænke på den mutation, der forårsager Huntingtons Sygdoms som et stort barn på vippen: balancen i hver HS-neuron er allerede blevet flyttet tættere på ødelæggelse.

Hvis det at slukke for et bestemt gen var særlig skidt for en celle i striatum, der allerede havde HS-mutationen, vil denne celle ikke overleve. Det indsprøjtede shRNA forsvinder, hvis cellen dør, men det bliver i en celle, der stadig er levende. Ved at benytte en genetisk sekventeringstest til at påvise hver shRNA, kunne forfatterne se hvilke shRNA'er, der var de mest skadelige - en måned efter injektionen, ville der være langt færre tilbage af dem. Dette indikerer hvilke gener, der var de vigtigste for at sårbare neuroner i striatum kunne overleve ved HS.

Så hvilke gener var de vigtigste?

Gpx6 stod øverst på listen over gener, der førte til død af flest neuroner i striatum på HS-mus, når genet blev slået af vippen. Desuden var det ikke så slemt for neuronerne i normale mus som i HS-mus når Gpx6 blev slukket. Dette er hele pointen i "syntetisk dødelighed" - at have HS-genmutationen plus at slukke for det beskyttende Gpx6-gen svarer til to uppercuts, der virkelig slår neuronerne i striatum i gulvet. Så hvis det virkelig er vigtigt at have Gpx6 for at beskytte neuronerne, kan det så forbedre symptomerne ved HS hvis man tilføjer mere Gpx6 i HS-mus?



At forfatterne har valgt først at teste metoden i en model af Huntingtons Sygdom er et bevis på styrken af HS-fællesskabets forskningsværktøjer og fælles indsats.



For at teste dette øgede forskerne mængden af Gpx6 i HS-musens striatum - det vil sige, at de genetisk tilføjede ekstra Gpx6. Disse mus viste forbedringer i to specifikke bevægelsestest - de blev ikke helbredt, men de klarede sig bedre end HS-mus, der ikke havde ekstra Gpx6. HS-mus der fik ekstra Gpx6 havde også færre ødelæggelser i striatum.

En bekræftet forskningsvej og en ny metode

Samlet set er resultaterne af denne undersøgelse i overensstemmelse med anden forskning, der peger på Gpx6 som vigtig i beskyttelsen af cellerne under udviklingen af af Huntingtons Sygdom. Der eksisterer allerede lægemidler, der kan efterligne virkningen af Gpx-proteiner, hvilket er vigtigt at overveje fremadrettet. Musenes forbedringer i dette studie var beskedne, men de antyder dog stadig, at det fremadrettet er væsentligt at undersøge oxidativt stress ved HS nærmere.

Det vigtigste er, at denne undersøgelse introducerer en hidtil ukendt metode, SLIC, der kan anvendes til at teste andre relevante molekylære mekanismer i mange forskellige sygdomsmodeller i pattedyrs centralnervesystem. At forfatterne har valgt først at teste metoden i en model af Huntingtons Sygdom er et bevis på styrken af HS-fællesskabets forskningsværktøjer og fælles indsats.

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

Ordliste

metabolisme processen hvor celler optager næring og omdanner det til energi og byggesten til at bygge og reparere celler med

Antioxidant en kemisk forbindelse, der kan fjerne skadelige kemiske forbindelser, der produceres, når cellerne frigiver energi fra mad

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

R6/2 en musemodel af Huntingtons sygdom. R6/2-mus er blevet genetisk ændrede med et unormalt gen, der gør, at de producerer en skadelig del af det mutante huntingtinprotein

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

© 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 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/194>