

Måling af skadeligt huntingtin-protein i hjernens badevand



Hvordan kan vi vide, om HS-hæmmende behandlinger virker? Nye fremskridt i påvisningen af mutant huntingtin.

Skrevet af Dr Michael Orth den 12. september 2016

Redigeret af Dr Tamara Maiuri; Oversat af Nikolaj Siersbæk

Oprindelig offentliggjort 18. maj 2015

Spændende teknologier såsom genhæmning er under udvikling til behandlingen af Huntingtons Sygdom. Men udover at vente på, at sygdommen udvikler sig, hvordan kan vi så vide, om de virker? Dette har været en stor udfordring for HS-forskere, men nu har vi en meget præcis metode til at måle ophobningen af skadelige huntingtin proteiner i HS-patienters nervesystem.

En nål i en høstak

Celler, der indeholder en mutation i et gen som ved Huntingtons Sygdom, ender i de fleste tilfælde med at producere et protein med den samme mutation. DNA'et indeholder opskriften på mutationen, men det er det unormale protein, der forårsager den efterfølgende skade. Mange HS-forskere bestræber sig på at hæmme HS-genet med det formål at reducere niveauerne af de såkaldte 'mutante huntingtin-proteiner'. Lakmusprøven for succesen af denne tilgang omfatter at måle, hvor godt de kan reducere niveauerne af det mutante huntingtin-protein.

HS-forsker Dr. Andreas Weiss, der nu er hos Evotec i Hamborg, Tyskland, har udviklet en række meget følsomme metoder til at måle niveauerne af huntingtin-proteinet meget præcist. I et nyt studie publiceret i Journal of Clinical Investigation, rapporterede Dr. Edward Wild* fra "UCL Institute of Neurology", Dr. Weiss og deres hold af internationale kolleger, at de har finjusteret en metode til at opdage enkelte huntingtin-protein-molekyler - praktisk talt som at finde den velkendte nål i høstakken. De har også fundet ud af præcis hvilken høstak, der skal ledes i.

Test af vandet

Huntingtons Sygdom er en sygdom i hjernecellerne, så ideelt set ville man gerne måle niveauerne af mutant huntingtin-protein i hjernen. Dette er temmelig svært i levende mennesker, medmindre man fjerner et stykke af hjernen... noget, der nok ikke er tilrådeligt. Derfor



CSF indeholder en række proteiner, der stammer fra hjernecellerne, så holdet brugte deres nye metode til at undersøge, om CSF indeholdt mutant huntingtin - praktisk talt som at finde en nål i en høstak.

fokuserede forskerholdet på de væsker, der ligger rundt om hjernen, som kaldes cerebrospinalvæske eller CSF. CSF indeholder en række proteiner, der stammer fra hjerneceller, så holdet brugte deres nye metode til at undersøge det for mutant huntingtin.

Som forventet fandt de intet mutant huntingtin i den raske kontrolgruppe. Men hos mennesker, der bærer HS-mutationen, var de ikke kun i stand til at måle mutant huntingtin, de kunne også måle, at der var mere af det skadelige protein i patienter, der allerede havde udviklet symptomer på HS end hos dem, der endnu ingen symptomer havde. Faktisk rapporterede forskerne, at mængden af mutant huntingtin steg med sygdomsbyrden og ligefrem forudsagde graden af motoriske og kognitive problemer.

Som en form for sammenligningsgrundlag kiggede holdet også på mængden af to andre proteiner kaldet 'neurofilament' og 'tau'. Disse proteiner kan sige noget om, hvorvidt hjernecellerne stadigvæk er intakte eller ej. Mængden af både neurofilament og tau ændrede sig i takt med mængden af mutant huntingtin, hvilket indikerede, at årsagen til at det mutante huntingtinprotein befandt sig i CSF var, at hjernecellerne blev ødelagt. "Vi mener, at det mutante huntingtinprotein bliver frigivet til CSF fra de selvsamme hjerneceller, det dræber," sagde Dr. Wild i en UCL pressemeddelelse. "Det er muligvis en rygende pistol, der afspejler den skade, proteinet har på det levende menneskes nervesystem."

Fremad og opad

At være i stand til pålideligt at måle mængden af mutant huntingtin i CSF er et vigtigt skridt tættere på det, der virkelig betyder noget i HS: det mutante protein i hjernecellerne. Denne teknologi vil ikke kun være vigtig for at undersøge effektiviteten af kommende HS-sænkende lægemidler, men vil måske også vise sig at være et vigtigt klinisk værktøj til at forudsige og følge udviklingen af HS.



Pålidelig måling af mutant huntingtin i CSF er et vigtigt skridt tættere på det, der virkelig betyder noget i HS: det mutante huntingtinprotein i hjernecellerne.

På nuværende tidspunkt skal resultaterne fra Wild og hans kolleger dog reproduceres i et større antal CSF-prøver. Vi har også brug for en bedre forståelse af, præcis hvad mængderne af det mutante huntingtinprotein i CSF kan fortælle os om det, der sker inde i HS-hjernecellerne. Hvis man hertil lægger spørgsmålet om hvor stabile disse målinger er i den samme person over tid, og hvordan målingerne ændrer sig som respons på et lægemiddel, der sænker niveauet af mutant huntingtin i hjernen, så har forskere som Dr. Wild og Dr. Weiss rigeligt med arbejde noget tid endnu. Men du kan være sikker på, at de arbejder hårdt.



**Førsteforfatteren af dette studie er Dr. Ed Wild, medstifter og chefredaktør af HDBuzz. Beslutningen om at dække denne historie på HDBuzz blev taget af Dr. Jeff Carroll uden diskussion med eller involvering af Dr. Wild. I lyset af den potentielle interessekonflikt blev en udenforstående forfatter - Dr. Michael Orth - bedt om at skrive denne HDBuzz-artikel. Udover invitationen modtog Dr. Orth ingen redaktionelle anvisninger fra HDBuzz vedrørende indholdet*

af artiklen, som blev redigeret af Dr. Tam Maiuri. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Huntingtin-protein proteinet, der dannes af HS-genet

Genhæmning en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

CSF en klar væske, der produceres af hjernen og som omgiver og støtter hjernen og rygsøjlen

© HDBuzz 2011-2018. 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 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/197>