

Nyt redskab til at måle resultaterne ved kliniske forsøg med Huntingtons Sygdom (HS)



Et bedre værktøj til HS-afprøvnings! Ny forskning viser interessant måde at måle Huntingtin på - uden for hjernen.

Skrevet af Megan Krench den 28. september 2015

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Regina Reynolds

Oprindelig offentliggjort 3. september 2015

Når patienter deltager i kliniske forsøg, er det vigtigt at kunne måle, om den nye behandling har virket. Det er vigtigt at vide, hvad man skal måle på, og hvordan man måler det. Når det kommer til HS, har det i årevis været det, som har udfordret både forskere og læger, men den sidste nye forskning har fundet en smart ny måde at løse udfordringerne på. Disse nye resultater udgør muligvis et værdifuldt redskab, som kan bruges til at undersøge nye HS-lægemidler, der skal afprøves i kliniske forsøg.

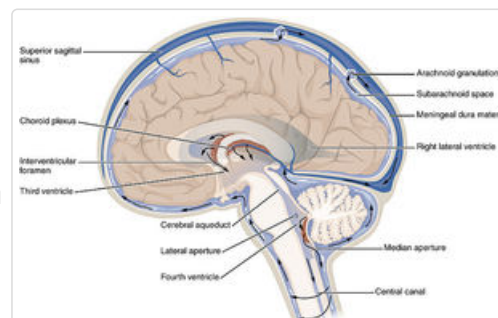
Hvad skal man måle, og hvordan skal man måle det? Det burde være nemt og ligetil, og nogle gange er det også det. For eksempel, for at teste en ny kolesterolsænkende medicin skal der tages en blodprøve fra patienten efter behandlingen, kolesterol skal måles og sammenlignes med de niveauer, der var før behandlingen. I dette tilfælde er det indlysende hvad der skal måles (kolesterol), og det er nemt at måle det, fordi kolesterol er et stort, fedt-lignende stof, som let kan adskilles fra blod, hvorefter det kan måles.

Det samme gør sig ikke gældende, når man kigger på kliniske forsøg ved HS; det man skal måle på, og hvordan det skal måles er meget mere kompliceret.

Hvad skal man måle på?

HS skyldes en mutation i et gen, som ændrer på Huntingtin-proteinet – proteinet bliver giftigt. Det er det mutante Huntingtinproteins påvirkning af neuroner (hjerneceller), som forårsager alle tilfælde af HS. Det skyldes, at mutant Huntingtin forstyrrer mange vigtige neuronale processer, f.eks. cellulær transport, genregulering og produktion af energi.

Mutant Huntingtin befinder sig normalt inde i celler, også hjerneceller. Hvis niveauet af mutant Huntingtin skulle måles i hjernen, vil det derfor kræve en hjernebiopsi, hvilket man selvfølgelig helst vil undgå. Af den grund har man forsøgt at finde andre måder at måle det på.



Cerebrospinalvæsken, eller CSF, cirkulerer igennem hjernen og rygraden

Foto af: Wikicommons

Som du nok husker, så fortalte jeg, at Huntingtin normalt findes inde i hjerneceller. Det viser sig, at det ikke altid er tilfældet. Nogle gange er mutant Huntingtin frigivet, muligvis pga. døende neuroner. Når en neuron dør, bliver dens cellemembran nedbrudt, hvilket resulterer i en frigivelse af dens indhold. Dvs. en hel masse mutant Huntingtin, som tidligere var begrænset til cellen, er nu frigivet. Hjernen er hurtig til at rydde resterne op efter en døende neuron, men før det hele er nedbrudt, kan noget af indholdet bevæge sig igennem den væske som ligger rundt om hjernen og beskytter den – nemlig cerebrospinalvæsken.

Cerebrospinalvæsken (CSF), også betegnet som rygmarvsvæsken, cirkulerer igennem hjernen og rygmarven. Det er muligt for læger at udtage små mængder CSF ved at stikke en kanyle ind imellem to ryghvirvler i lænden. En analyse af CSF-prøven kan give lægerne indsigt i, hvad der sker i hjernen uden at lave en hjernebiopsi.

I et nyt studie udført af lægerne Amber Southwell, Michael Hayden og deres kollegaer undersøges det, om det er muligt at måle niveauerne af mutant Huntingtin i CSF, og bruge det til at sige noget om niveauet af mutant Huntingtin i hjernen. Svaret er ja!

Denne opdagelse understøttes af flere resultater, som vil blive præsenteret i resten af denne artikel.

Historien begynder ved at forskerne målte på mutant Huntingtin i CSF fra HS mutationsbærere i tre forskellige sygdomsstadier: den fremskredne-, den tidligt mellemliggende-, og den præsymptomatiske fase. De ville nemlig gerne se om niveauet af mutant Huntingtin steg i CSF efterhånden som sygdommen udviklede sig.

Som forventet var niveauet af mutant Huntingtin i CSF højeste i de fremskredne stadier, og laveste i de tidligere stadier. Hvorfor det er sådan er ikke klart. Teorien er, at flere og flere neuroner dør i løbet af HS sygdomsforløbet, og derfor er der mere mutant Huntingtin, som bliver frigjort. Der er dog behov for flere studier, for at undersøge om det er tilfældet.

Selvom den påviste sammenhæng var lovende, var det ikke nok til at bekræfte, at døende neuroner var kilden til det mutant Huntingtin de observeret i CSF. De valgt derfor at bruge mus til at efterprøve denne hypotese.

Det gjorde de ved at forgifte et lille område af musenes hjerne. Når hjernecellerne begyndte at dø, observeret de en klar stigning i niveauerne af mutant Huntingtin i CSF. En mulig forklaring var, at de døende celler frigjorde deres indhold til hjernen, hvorefter en del af celleindholdet, bl.a. mutant Huntingtin, bevæget sig ud i CSF.

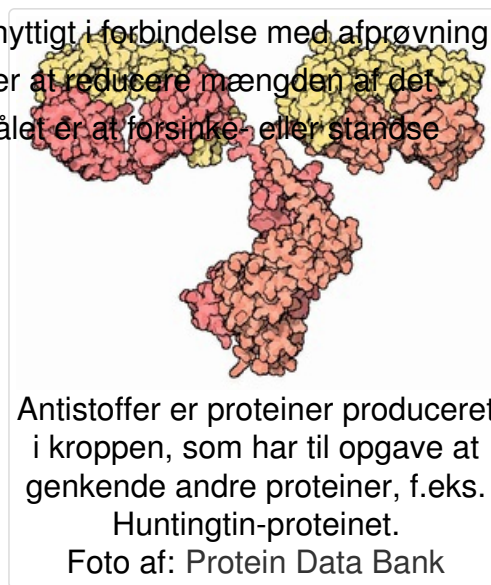
Huntingtin-sænkende værktøjer



Når cellerne begyndte at dø, observerede de en stærk stigning i niveauerne af mutant Huntingtin i cerebrospinalvæsken.



At kunne måle mutant Huntingtin i CSF, ville være ekstremt nyttigt i forbindelse med afprøvning af nye HS-behandlinger. En lovende ny behandlingsstrategi er at reducere mængden af det mutante Huntingtin-protein. Dette kaldes genhæmning og målet er at forsinke eller standse sygdomsudviklingen ved at reducere niveauerne af mutant Huntingtin. (Klik her for at læse en HDBuzz artikel, som omhandler genhæmning: <http://en.hdbuzz.net/023>)



For at efterprøve deres hypotese valgte forskerne at behandle HS-mus med Huntingtin-sænkende medicin, som har vist sig at mindske mængden af mutant Huntingtin i hjernen. Når de udtog prøver fra behandlede mus, så de en reduktion i niveauerne af mutant Huntingtin i CSF! Dette indikerer, at måling af mutant Huntingtin i CSF er en god måde at måle, om Huntingtin-sænkende lægemidler i kliniske HS-forsøg virker.

Hvordan kan det måles?

At måle på mutant Huntingtin i CSF, er ikke en ny idé, men det er teknisk udfordrende at udføre målingen. Som forklaret i følgende HDBuzz-artikel (<http://en.hdbuzz.net/197>), så er mutant Huntingtin en af mange proteiner i CSF. At skulle isolere og måle på det, er som at finde en nål i en høstak.

Men den anden meget vigtige opdagelse, der blev beskrevet i dette studie var en ny, ultra-følsom måde at måle mutant Huntingtin i CSF på.

Teknikken gør brug af et par antistoffer – proteiner som specifikt genkender og sætter sig fast på det mutante Huntingtin-protein og ikke andre CSF-proteiner. Antistofferne er faktisk så specifikke, at de kun genkender det giftige, mutante Huntingtin-protein og ikke det normale, raske Huntingtin-protein, som også produceres i HS-patienter. Vigtigt er det også, at denne metode kan den genkende mutant Huntingtin-protein i CSF både når det er alene, eller når det er bundet til andre proteiner, hvilket det som regel er.



forskere, der er i gang med at planlægge genhæmnings-forsøg, har fået et betydningsfuldt nyt redskab til at undersøge hvor godt de lægemidler fungerer på



Et af antistofferne i parret er bundet til en meget lille kugle, mens det anden antistof har et lysende vedhæng. Antistofferne binder sig til det mutante Huntingtin-protein, hvorefter kuglerne (med det bundne mutante Huntingtin-protein) indsamles. Til sidst føres kuglerne igennem en maskine, som kan detektere lys udgivet fra de lysende vedhæng, og mængden af mutant Huntingtin kan derfor måles. (Mere lys = mere antistof = mere mutant Huntingtin). Denne kombination af specifikke antistoffer og påpasselig måling af udsendt lys har givet klinikere og forskere endnu et pålideligt redskab til at måle mutant Huntingtin-protein i CSF på.

Denne nye teknik komplementerer en anden, som for nyligt blev beskrevet og som også viste lignede resultater (<http://en.hdbuzz.net/197>). Det spændende ved det her studie er, at det er det første, som viser, at det mutante Huntingtin, som befinder sig i CSF, stammer fra hjernen - sandsynligvis fra døende celler. Vigtigst af alt viser det også, at behandling af hjernen med Huntingtin-sænkende lægemidler fører til en hurtig ændring i CSF niveauer.

Det betyder, at uanset hvilken teknik man vælger at bruge til at måle på Huntingtin, så har forskere et betydningsfuldt nyt redskab til at måle på hvor godt et genhæmmende lægemiddel fungerer i kliniske forsøg. Det første af den slags kliniske forsøg er faktisk lige begyndt, og den her teknik er væsentlig for at undersøge om behandlingsstrategien virker i HS-patienter.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. 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

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

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 20. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/201>