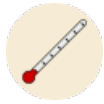


## Genbrug af et lægemiddel giver os ny indsigt i HS



Et eksisterende lægemiddel kan booste HS-hjernecellerne - men det skal undersøges nærmere inden det kan benyttes i HS

Skrevet af Leora Fox den 7. februar 2016

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Cecilie Wennemoes Willert

Oprindelig offentliggjort 15. december 2015

---

*Forskere har fundet en sammenhæng mellem Huntingtons Sygdom (HS) og et energiregulerende protein kaldet PPAR-delta. Ved at give PPAR-delta et "boost" med et allerede eksisterende lægemiddel, opnåede man en beskyttende effekt i HS-celler og mus, men det vil dog stadig kræve mere forskning og afprøvning inden lægemidlet kan bruges i HS-klinikken.*

## Genbrug af behandlingsformer

Nogle gange kan et nyt, lovende lægemiddel vise sig at være sikkert at bruge i mennesker, men ikke være egnet til behandling af den sygdom, som det oprindeligt var designet til. I et sådant tilfælde kan forskerne tage det tilbage i laboratoriet og lave nye forsøg på celler og mus, for bedre at forstå dets funktion. Denne viden kan ultimativt føre til, at et godkendt lægemiddel kan blive genintroduceret og genbrugt til behandling af en anden sygdom.

For nylig blev et sikkert, men henlagt diabeteslægemiddel undersøgt i eksperimenter relateret til Huntingtons Sygdom. Dette stof virker på et protein kaldet PPAR-delta, som findes i de fleste typer af celler. PPAR-delta har normalt til opgave at hjælpe med at regulere hvordan celler, især fedt- og hjerneceller, forbruger energi.

Denne nye HS-forskning bekræfter hvor vigtig PPAR-delta er for at sørge for næring til sunde hjerneceller og viser, at HS-mutationen kan forstyrre PPAR-delta i at udføre sit arbejde. Ved at give PPAR-delta et "boost" i HS-celler og mus ved hjælp af et lægemiddel, opnåede man sundere celler og forbedringer i adfærd. Dette er spændende resultater, men mere forskning vil dog være påkrævet, inden det kan blive testet i HS-patienter.



Normalt spiller PPAR-delta en central rolle i koordinering af cellens metabolisme ved at kontrollere hvilke gener, der skal tændes eller slukkes.

## PPAR-delta er en vigtig transkriptionsfaktor

HS-forskerne blev interesseret i PPAR-delta, fordi det er et vigtigt protein med en vigtig lederrolle inde i cellen. Ligesom personalet i en stor virksomhed, vil de enkelte proteiner i cellen fungere indenfor et hierarki af koordinering og kontrol.

Nogle proteiner ledsager og superviserer andre i små grupper, mens andre overvåger disse supervisorer, som igen styres af filialdirektører, der er underlagt en administrerende direktør. Celler har ikke rigtig en administrerende direktør, men i stedet nogle højtstillede vogtere, der bærer nøglerne til kernen, cellens kontrolcenter, hvor DNA'et er gemt.

PPAR-delta er en interessant spiller indenfor HS-forskning, fordi det netop er en af de højtstillede vogtere: et protein kaldet en *transkriptionsfaktor*. Disse proteiner igangsætter og koordinerer processerne, hvor den genetiske DNA "instruktion" bliver aflæst til funktionelle proteiner og bestemmer dermed hvilke proteiner, der er nødvendige at få bygget for at kunne holde cellen kørende.

Når et protein som PPAR-delta spiller en central rolle blandt mange andre aktører, bliver det nogle gange kaldt en "overordnet regulator". På grund af sin centrale rolle i reguleringen af cellulær sundhed, vil en transkriptionsfaktor med stærk forbindelse til HS kunne have et godt potentiale som et mål for et lægemiddel.

## PPAR-delta og HS i en petriskål

En gruppe forskere på 'University of California San Diego', ledet af Albert La Spada, har kigget på rollen af transkriptionsfaktorer i HS i mange år. I deres seneste artikel har de undersøgt en masse forskellige transkriptionsfaktorer for at se hvilke af dem, der typisk laver fysiske interaktioner med huntingtinproteinet. Her viste PPAR-delta sig at være en af dem, men hvorfor fokusere på netop denne?

PPAR-delta er ansvarlig for en gruppe af processer, der opbygger og vedligeholder *mitokondrier*, cellens kraftværker. Hjerneceller har et højt stofskifte og kræver derfor en masse energi for at overleve. Celler i en del af hjernen kaldet striatum, dem der påvirkes først og kraftigst i HS, er særligt sårbare overfor problemer med mitokondrier og PPAR-delta kunne derfor tænkes at være særlig vigtig der.

La Spadas gruppe lavede forsøg med proteiner og celler i en petriskål for at vise, at huntingtinproteinet og PPAR-delta binder direkte til hinanden, hvilket er en god indikation for, at de også kunne arbejde sammen inde i cellen. En anden vigtig opdagelse de gjorde sig var, at HS-mutationen fører til lavere niveauer af PPAR-delta og at dette forstyrrer vedligeholdelsen af mitokondrier, hvilket leder til celledskade og død.

Forskerne kunne reparere de beskadigede HS-hjerneceller (stadig i en petriskål), ved at behandle dem med en PPAR-delta *agonist* - et stof der forstærker PPAR-deltas virkning og dermed gør den mere effektiv til at regulere energi. Dette lægemiddel, kaldet KD3010, var



Anatomien og adfærden hos musene uden PPAR-delta i striatum lignede interessant nok det man observerer hos HS-musene – de havde skader i striatum samt problemer med bevægelse og kognitive opgaver. Dét at have mindre PPAR-delta i striatum lader altså til at være en dårlig ting og konsekvenserne af tabet minder lidt om det, som man ser hos HS-musene.



oprindeligt udviklet til behandling af diabetes af en biotekvirksomhed, der ikke længere eksisterer. Da KD3010 blev givet til HS-cellerne i petriskålen, lod det til at beskytte mitokondrierne fra de skader, der var forårsaget af HS.

## Videre til pattedyr

Forskergruppen i San Diego lavede flere eksperimenter i celler og mus for at vise at PPAR-delta er vigtig for mitokondrier og essentiel for hjernens sundhed. Dette er et vigtigt bidrag i sig selv, men de ønskede også at se nærmere på sammenhængen mellem PPAR-delta og HS.

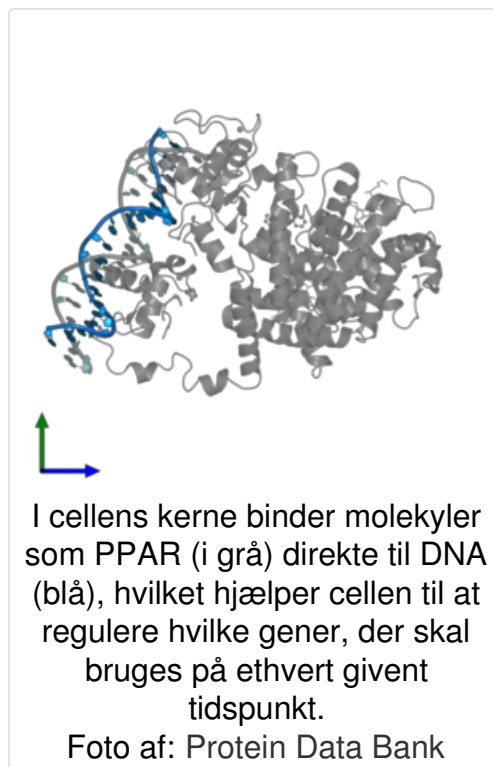
For at gøre dette, brugte de en genetisk teknik i mus til at fjerne PPAR-delta udelukkende fra cellerne i striatum, som netop er det hjerneområde, der er mest sårbar overfor skader i HS. Med andre ord, kan virksamheden i cellen stadig fungere, når en vigtig direktør siger op? Og hvordan påvirker dette hele organismen?

Anatomien og adfærden hos musene uden PPAR-delta i striatum lignede interessant nok det man observerer hos HS-musene – de havde skader i striatum samt problemer med bevægelse og kognitive opgaver. Dét at have mindre PPAR-delta i striatum lader altså til at være en dårlig ting og konsekvenserne af tabet minder lidt om det, som man ser hos HS-musene. Dette understøtter idéen om, at et tab af PPAR-delta-funktionen kunne bidrage til HS og at en god strategi for behandling af HS derfor kunne være at forstærke PPAR-delta.

Det næste skridt var at teste det PPAR-delta forstærkende lægemiddel KD3010 i HS-mus for at se, om det kunne give HS-hjernen et "boost". I KD3010-behandlede mus så forskerne sundere neuroner i striatum, milde forbedringer i bevægelsesadfærd og at musene havde lidt længere levetid.

## Potentiale for klinikken – muligvis

PPAR-delta og dets agonist KD3010 har tiltrukket meget opmærksomhed i nyhederne den seneste tid, da det er spændende når et sikkert lægemiddel viser lovende resultater i celler og mus. Men snakken om mulige klinisk afprøvning indenfor et par år bør betragtes med forsigtighed. Selvom denne forskning har gjort et stort fremskridt i vores forståelse af hvad PPAR-delta gør i hjernen, så skal forbindelsen til HS stadig bekræftes, inden vi begynder at teste KD3010 i mennesker med HS-mutationen.



Hvis KD3010 bliver undersøgt nærmere, vil det ikke desto mindre være langt lettere at flytte det ind i HS klinikken, idet vi allerede ved, at det er sikkert for mennesker.

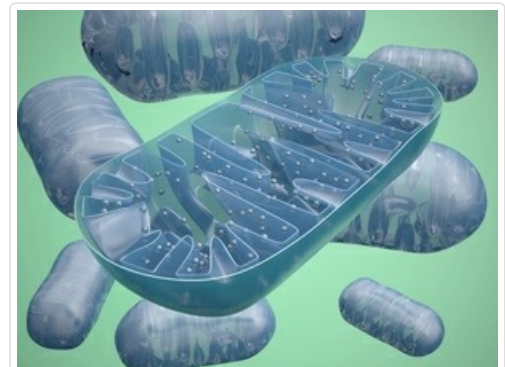


På baggrund af det seneste arbejde er her hvad vi ved. Først og fremmest er PPAR-delta aldeles vigtig for en velfungerende hjerne og det interagerer direkte med huntingtinproteinet. For det andet ved vi, at mutant huntingtin svækker PPAR-delta, således at det ikke kan udføre sin vigtige funktion korrekt. For det tredje har øget PPAR-delta i HS-celler en beskyttende effekt og fremmer sundheden af mitokondrierne.

Hvis man vil anvende KD3010 som behandling i nærmeste fremtid er der dog nogle begrænsninger, som bør overvejes. Forskerne testede kun lægemidlet i én type HS-musemodel og så relativt små forbedringer i adfærd. Selvom man via disse undersøgelser opdagede nogle vigtige forbindelser mellem PPAR-delta og huntingtinproteinet, så er det ikke ensbetydende med, at det vil være nyttigt at begynde at teste forstærkende lægemidler i mennesker, inden vi har stærkere bevis på, at det vil være effektivt som behandling i flere forskellige typer af HS-dyremodeller.

Dette er også en af de første gange PPAR-deltas rolle i hjernen overhovedet er blevet undersøgt, også i forbindelse med en sygdom. Inden vi giver den et farmakologisk "boost" ved en hjernesygdom, vil det derfor være nødvendigt med en bedre forståelse af PPAR-deltas vigtige koordinerende rolle i alle kroppens celler, herunder også hvilke proteiner og signaleringsveje den kan styre.

Hvis KD3010 bliver undersøgt nærmere, vil det ikke desto mindre være langt lettere at flytte det ind i HS-klinikken, idet vi allerede ved, at det er sikkert for mennesker. I mellemtiden vil studier af overordnede regulerende proteiner, der er relevante for HS fortsat fremme opdagelsen af innovative behandlinger – både nye og gamle.



Et af PPAR-deltas vigtigste opgaver er at hjælpe med at regulere mitokondrier, som er cellernes kraftværker.

---

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

---

## Ordliste

**Transkriptionsfaktor** et gen-kontrol protein. Transkriptionsfaktorer binder til DNA som respons på signaler både indefra og udenfor cellen, hvilket resulterer i at specifikke gener bliver mere eller mindre aktiverede og dermed producerer mere eller mindre af det korresponderende protein.

**Klinisk afprøvning** meget nøje planlagt studie designet til at besvare specifikke spørgsmål om hvordan et lægemiddel påvirker mennesker

**Mitokondrier** bittesmå maskiner inde i cellen, der omdanner brændstof til energi og dermed sørger for at cellen kan fungere.

**Effekt** et mål for om en behandling virker eller ej

© 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/208>