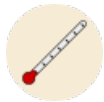


## Huntingtin på tur: skadelige proteiner overføres mellem hjerneceller



Skadeligt, forkert foldet huntingtin kan bevæge sig imellem hjerneceller via partikler kaldet exosomer

Skrevet af Leora Fox den 4. juli 2016

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Cecilie Wennemoes Willert

Oprindeligt offentliggjort 6. juni 2016

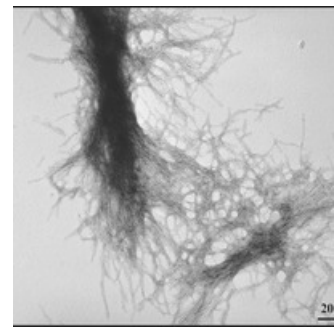
*Klumper af mutant huntingtinprotein i hjernecellerne er kendetegnende for HS. Disse klumper opbygges langsomt og indtager et stigende antal celler over tid. Nylig forskning i mus viser, at skadelige proteiner kan bevæge sig mellem neuroner og igangsætte en kædereaktion, som leder til flere syge celler samt udvikling af symptomer.*

### En aggregeret invasion

En person diagnosticeret med en neurodegenerativ sygdom, såsom Huntingtons-, Alzheimers- eller Parkinsons Sygdom, udvikler symptomer *progressivt*, hvilket betyder, at symptomerne begynder gradvist og forværres over tid. Den progressive karakter af Huntingtons Sygdom afspejles i hjernen hvor celler, der styrer humør og bevægelse, bliver sårbare overfor skader og senere falder i antal hen over en længere årrække. Samtidig bliver neuroner i hele hjernen langsomt fyldt med klumper af biologisk affald.

Disse skadelige klumper, også kaldet "aggregater", indeholder mutant huntingtin sammen med andet klæbrigt skidt. Selvom hver en celle i en HS-patients hjerne indeholder HS-mutationen, vil aggregaterne ikke dukke op overalt på én gang – i stedet optræder de i første omgang kun i en lille procentdel af cellerne og breder sig først senere hen til hele hjernen. Spørgsmålet om hvordan denne massive ophobning sker er netop omdrejningspunkt for igangværende forskning.

Et nyligt studie har vist stærke beviser på, at en syg celle kan overføre mutant huntingtin til sine naboer ved at frigive proteinet i nærheden af de intetanende raske celler. Disse celler vil derefter udvikle aggregater og bukke under for den skadelige virkning. I upåvirkede mus viste det sig, at en transplantation af celler med HS-mutationen var giftigt nok til at inducere HS-lignende adfærdsmæssige symptomer. Dette fund har vigtig betydning for udviklingen af nuværende og fremtidige lægemidler til HS.



Et billede af oprensede aggregater med mutant huntingtinprotein dannet i laboratoriet. Disse klumper af protein findes også i hjerneceller hos folk med HS.

## Skadelige proteiner kan blive overført fra celle til celle

Mutationen i Huntingtons Sygdom gør, at et enkelt protein, huntingtin, bliver ekstra langt og har svært ved at folde. Dette kan sammenlignes med at skulle folde en stor bunke stræk-lagner versus flade top-lagner – den ene er mere tilbøjelig til at forlænge ens vasketøjsdag. Man kan vælge at efterlade sine lagner i ét stort virvar, men proteiner har brug for at blive ordentligt foldet i den korrekte 3D-struktur for at fungere optimalt. Når dette mislykkes, vil fejlfoldede proteiner ophobe sig og forårsage varig skade – den ødelæggende skæbne, som neuroner lider under i næsten alle kendte hjernesygdomme.

Hos en person med HS er mutationen til stede i alle dele af hjernen og kroppen, således at hver enkelt celle i princippet har problemet med misfoldning af huntingtin. Af en eller anden grund, som vi endnu ikke forstår, vil kun nogle celler tidligt bukke under for dette pres og begynde at ophobe skadelige klumper af mutant huntingtin. Andre celler vil derimod udvikle aggregaterne langt senere eller slet ikke. Idéen om at aggregaterne dannes uafhængigt i hver celle kaldes "celle-autonom" aggregering, og har været hjerneforskernes antagelse i mange år. Indenfor det sidste årti er der dog opstået en "ikke-celle-autonom" teori, som bygger på, at aggregater dannet i én celle kan blive overført til en nabocelle.

Dette fænomen er blevet observeret i petriskåle og i musemodeller for andre neurodegenerative sygdomme, såsom Alzheimers- og Parkinsons Sygdom og ALS. Indenfor HS-feltet har flere undersøgelser antydnet, at mutant huntingtin også kan overføres mellem celler i både petriskåle og endda i mennesker. For nyligt viste en trans-global gruppe samarbejdspartnere fra Korea og Canada mere definitivt, at celler rent faktisk kan frigive mutant huntingtin til deres raske naboer og dermed gøre dem syge.

## Rejsende aggregater, skrantende hjerne

Forskere under ledelse af Jihwan Song på 'CHA University' i Korea startede med at indsamle fibroblaster fra frivillige HS-patienter. Fibroblaster er en type hudcelle, som forskerene kan bruge til enten at gro i en petriskål og lave eksperimenter direkte på, eller til at "re-programmere" så de ligner hjernens celler. Via kirurgisk indgreb implanterede forskerne HS-fibroblasterne og re-programmerede nerveceller ind i hjernerne på raske, nyfødte mus, som udviklede sig og blev voksne på normal vis.

Men omkring otte måneder senere, hvilket er midaldrende for en mus, begyndte forskerne at kunne se tegn på sygdom. Musene begyndte langsomt at udvikle problemer med deres bevægelse og tænkning, eksempelvis ved at have svært ved at navigere gennem en vand-labyrint, samt udvise svaghed i deres lemmer. Deres hjerner viste



Forskning der viser, at celle-til-celle overførsel af mutant huntingtin er sandsynligt, har bidraget med en essentiel viden, som vil forbedre vores evne til at udvikle og vurdere fremtidige behandlinger



desuden tegn på syge og døende celler i striatum, som er den mest sårbare region i Huntingtons Sygdom. Et transplantat af humane celler, der bar HS-mutationen var altså nok til at få helt normale mus til at udvikle HS-lignende adfærd og patologi.

En enestående observation var, at musenes hjerneceller, som ikke selv bar HS-mutationen, havde udviklet huntingtin-aggregater! Dette er et stærkt bevis på, at implanterede, mutante celler er i stand til at overføre unormalt huntingtinprotein til deres raske, sunde naboer og dermed gøre dem syge.

## Exosomer: en biologisk posttjeneste

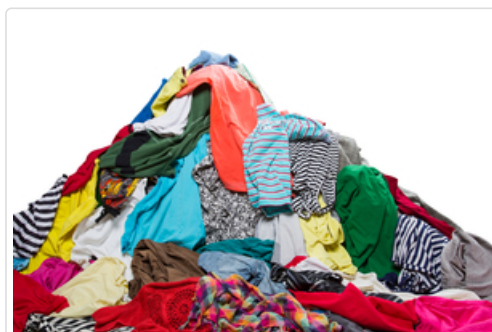
Så hvordan kan et mutant protein spredes mellem celler, som var det en infektion? Svaret kan ligge i små beskedssystemer kaldet exosomer. Disse strukturer hjælper naboceller med at kommunikere ved at dele kemiske stoffer og proteiner. Celler er indkapslet i membraner, som er buede fedt-barrierer mod det ydre, ligesom en stor boble. Membranen kan klemme bittesmå små dele af den selv af, hvormed den kan danne nye bobler pakket med last, som den ønsker at sende til en celle længere nede ad vejen. Den lille boble fusionerer så med en ny celle, og vupti! Så er lasten nu inde i denne celle.

For at forstå hvordan de implanterede HS-celler var i stand til at inficere deres naboer, groede forskerne HS-hudceller sammen med raske celler i en petriskål. Når celler dyrkes i laboratoriet, lever de nedsænket i et bad af næringsstoffer og når exosomer frigives vil de derfor komme ud i badet. Ligesom i musehjernebegyndte HS-fibroblasternes naboer at vise tegn på sygdom – og til sidst udviklede de også huntingtin-aggregater. Flydende i badevandet fra HS-cellerne fandt man exosomer indeholdende mutant huntingtin, som fusionerede med raske celler og dermed udsatte dem for det skadelige misfoldende protein.

Det endelige bevis for at exosomer var den skyldige synder kom fra et andet forsøg i mus. Her isolerede forskerne exosomer fra HS fibroblasters badevand ved hjælp af en række tryk- og filtrations trin, den kemiske ækvivalens af at dræne pasta gennem en si, på et mikroskopisk plan. Når de fiskede HS exosomerne ud og transplanterede dem ind i nyfødte mus' hjerner, voksede musene sig op og udviklede huntingtin aggregater samt adfærdsmæssige tegn på HS. Mutante huntingtinproteiner kan altså rejse fra celle-til-celle via exosomer, hvormed de kan inficere hinanden og muligvis fremskynde ophobningen af de skadelige aggregater.

## Betydningsfuld information for fremtidens behandling af HS

Dette studie er et tydeligt eksempel på, hvordan et misfoldet sygdomsprotein kan udløse en kædereaktion i raske celler og dermed gøre dem syge. I HS-hjernen er det muligt, at noget af det misfoldede, mutante huntingtin bliver pakket i exosomer, fordi det ganske enkelt er en måde at få bugt med en uoverskuelig bunke vasketøj. Når naboen til en syg celle allerede er genetisk sårbar, idet den også har HS-



Du kan vælge at efterlade dine lagner i en stor kludderbunke, men proteiner har brug for at

mutationen, vil modtagelse af den ekstra bunke arbejde derfor kunne få bægeret til at flyde over, hvormed den begynder at udvikle sine egne aggregater.

blive ordentligt foldet i den korrekte 3D struktur for at fungere optimalt.

Resultatet af dette arbejde er meget informativt for udviklingen af nuværende og fremtidige behandlinger for HS. Særligt vil vores tilgang til genhæmning og behandling med erstatningsceller blive udformet med henblik på mutant huntingtins evne til at bevæge sig mellem cellerne. Strategien med erstatning af celler, hvor hjerneområder beskadiget af HS udfyldes med nye raske celler, kan desværre være upraktisk, hvis nye celler er tilbøjelige til at opfange aggregater fra deres naboer og dermed selv blive syge.

Ligesom ved genhæmning (hvor man slukker for HS-genet), involverer nogle af vores nuværende tilgange en lokaliseret levering af lægemidler til en sårbar del af hjernen. Denne fremgangsmåde har været lovende, men det er yderst vanskeligt at få et lægemiddel ind i hver eneste celle. Vi bliver derfor nød til at tage hensyn til muligheden for at ubehandlede celler kan overføre mutant huntingtin tilbage til behandlede celler, hvilket vil mindske behandlingseffekten. Veldesignt forskning, der viser, at celle-til-celle overførsel af mutant huntingtin er sandsynligt, har bidraget med en essentiel viden, som vil forbedre vores evne til at udvikle og vurdere fremtidige behandlinger. Endelig vil denne viden kunne bruges til at bane en ny vej indenfor HS-forskning med henblik på at stoppe spredningen af aggregater.

---

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

---

## Ordliste

**Parkinsons Sygdom** en neurodegenerativ sygdom, der ligesom HS, involverer problemer med koordinering af bevægelse

**Neurodegenerativ** En sygdom forårsaget af fremadskridende funktionssvigt og død af hjerneceller (neuroner)

**genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtin-protein

**Exosomer** bittesmå partikler, der produceres af cellen, som bruges til at overføre kemiske stoffer til andre celler

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 1. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/218>