

Fordelene ved migrering fremhæves i Huntingtons Sygdom

Er HS en udviklingsforstyrrelse? HS stopper migrering af neuroner i hjernen, men kan vi få dem igang igen?

Skrevet af Dr Michael Flower 6. juli 2017 Redigeret af Professor Ed Wild

Oversat af Majken Siersbæk Oprindelig offentliggjort 10. februar 2017

Huntingtin, proteinet der er ansvarligt for Huntingtons Sygdom (HS), er fundamentalt vigtig for at fostre kan udvikle sig i livmoderen, men vi ved ikke præcis hvilken rolle det spiller i denne komplicerede proces. Normalt begynder neuronerne (hjernecellerne) deres liv dybt inde i en hjerne under udvikling og migrerer derefter ud til overfladen og danner et netværk af forbindelser med andre neuroner. Sandrine Humberts gruppe har vist, at de neuroner, der mangler huntingtin, sidder fast dybt inde i hjernen og aldrig kommer ud til overfladen og danner netværk. Neuroner med muteret huntingtin migrerer ikke bedre end dem, der slet ikke har det. Hvis man derimod genindfører normalt huntingtin i cellerne eller de proteiner, som det virker igennem, kan neuronerne migrere normalt igen, hvilket åbner for nye spændende måder at behandle HS på.

Hvordan danner man en hjerne?

Vi starter alle livet som en enkelt celle, når vores mors æg bliver befrugtet af en sædcelle fra vores far. Den celle deler sig igen og igen og bliver først til en rund kugle af celler, og vokser derefter til en ormelignende struktur kaldet et foster. Langs fostrets ryg formes en smal fold, der danner et rør fra toppen til bunden. Det er dette 'neurale rør', der danner vores nervesystem - vores hjerne, rygmarv og alle vores nerver. Rørets væg har adskillige lag. Det er i det inderste lag, tæt på det væskefyldte indre, hvor nerveceller kaldet neuroner dannes.



Vi vidste, at huntingtin var vigtigt for udviklingen af hjernen hos fostre, men dette studie fortæller os mere om hvorfor og hvordan.

Hvert neuron har to 'finger'-lignende udstikkere, én ud mod overfladen af den udviklende hjerne og én, der peger mod midten af røret. Ændringerne i den udviklende hjerne medfører, at neuronerne bevæger sig ud mod overfladen og modnes på vejen. Dette kalder vi migrering. Til sidst bliver det ydre lag af hjernen helt fyldt med neuroner. Dette lag kaldes hjernebarken (cortex). Når neuronerne når hjernens overflade, spreder de flere små fingre ud og danner kontakt med andre neuroner for at kunne videresende signaler.

Hjernebarken er nøglen til alle vores tankeprocesser, hvor forskellige dele tager sig af forskellige opgaver såsom følelser, bevægelser og personlighed. Sygdomme, der ødelægger hjernens udvikling, kaldes **neuronale udviklingsforstyrrelser**, og de kan resultere i ændringer i hjernestrukturen, der ødelægger tankeprocesser eller medfører anfald.

Hvordan påvirker huntingtin-proteinet hjernens udvikling?

Vi ved allerede, at huntingtin-proteinet er vigtigt for dannelsen af et foster, da musefostre med lave niveauer af huntingtin har defekter i deres nervesystem og de mus, der helt mangler huntingtin-protein, overlever ikke til fødslen. Men vi ved ikke, hvad huntingtin rent faktisk gør i et foster under udvikling, som er så vigtigt! Sandrine Humberts gruppe i Frankrig har kigget på netop det.

Sandrines gruppe slukkede for huntingtin-genet i neuroner i musefostre på et tidligt udviklingsstadium. Selvom neuronerne modnedes fint, udviklede de ikke de to 'fingre' og migrerede ikke ud mod hjernens overflade, hvilket medførte en tyndere hjernebark. Mange

neuroner blev fanget i de dybere lag i hjernen og kom aldrig ud til hjernebarken. Og de neuroner, der rent faktisk nåede ud til hjernebarken, så ikke normale ud og havde færre forbindelser til andre neuroner. Disse defekter blev ikke bedre med tiden og var stadig til stede under musens opvækst.

Inaktivering af huntingtin på et senere stadie, **efter** neuronerne havde migreret, påvirkede ikke tykkelsen af hjernebarken, men begrænsede stadig de forbindelser neuronerne lavede.

»Vi har nu en bedre ide om, hvorfor huntingtin er så vigtig for et foster under udviklingen, og denne viden kan måske lede os til nye behandlinger for HS i fremtiden. «

Forskningsgruppen indsatte så det normale huntingtingen i neuronerne og viste, at de nu kunne migrere normalt igen.

Så nu har vi set mere bevis på, hvor vigtig huntingtin er for hjernens udvikling, men vi ved stadig ikke præcis, hvordan det gør det.

Præcis hvordan kontrollerer huntingtin hjernens udvikling?

Man ved, at huntingtin hænger ud med et andet protein kaldet **RAB11**, som kontrollerer hvordan molekylerne omkring neuronet bevæger sig. Et sådant molekyle, der transporteres ud til de voksene arme af et migrerende neuron er **N-cadherin**, som er vigtig for udviklingen af nervesystemet.

Da Humberts gruppe inaktiverede huntingtin, blev N-cadherin fanget i midten af de udviklende neuroner og blev ikke transporteret til dets normale placering foran den migrerende celle i bevægelsesretningen. Men når neuronerne fik besked på at producere RAB11, nåede N-cadherin frem foran den migrerende celle. Dette betyder, at vi har identificeret nogle af de molekulære håndlangere som huntingtin bruger og ved at erstatte disse, kan vi genoprette en normal hjerneudvikling.

Humberts gruppe startede altså med at fjerne den normale funktion af huntingtin i en hjerne under udvikling. Men mennesker med HS **mangler** ikke huntingtin. De producerer stadig proteinet, men i en form som skader neuronerne. Så hvordan er det relevant for HS?



Dette studie identificerer nogle af de 'håndlangere' i cellen, som medvirker til migrering af neuroner, men under kontrol af huntingtin-proteinet.

Hvad med mutant huntingtin?

Som vi hørte tidligere, så stopper neuroner i musefostre med at migrere til hjernens overflade, når der slukkes for huntingtin-genet. Som forventet gør genindførelse af normalt huntingtin det muligt for neuronerne at nå til deres destination. Men da Humberts gruppe introducerede **mutant** huntingtin i stedet for, blev neuronerne fanget i de dybere hjernelag. Dette antyder, at det muterede huntingtin-protein har tabt nogle af sine normale funktioner i hjernens udvikling.

Medfører unormal udvikling af hjernen HS-symptomer?

Humberts gruppe opdagede, at inaktivering af huntingtin i neuroner under udviklingen forhindrer dem i at danne den rigtige form, at nå den korrekte destination i hjernen og danne forbindelser med andre neuroner. Mutant huntingtin har en lignende effekt. Det viser, at huntingtin har en nøglerolle i forbindelse med hjernens udvikling, men den gør det ikke alene ... huntingtin virker ved at kontrollere transport af vigtige proteiner til migrerende neuroner. Hvis man kan erstatte disse proteiner, kan man genetablere normal neuronal udvikling.

Fordi symptomerne som regel starter sent, har vi traditionelt tænkt på HS som en sygdom, der først bryder igennem når man bliver voksen. Men i lyset af disse nye opdagelser, burde vi overveje at kalde det en neuronal udviklingsforstyrrelse i stedet for. Vi ved med sikkerhed, at scanninger kan opfange små ændringer i hjernerne af mutationsbærere et helt årti eller mere før symptomerne starter. På den anden side, så er der ikke meget, der tyder på, at menneskets hjerne udviser samme neuronale migreringsproblemer inden HS bryder igennem. For at få hurtige svar, påføres musemodeller ofte ekstreme ændringer, der aldrig ses hos mennesker som at totalt fjerne proteinet eller at indføre ekstreme HS-mutationer. Hvis noget lignende forekommer under udviklingen af den menneskelige hjerne hos mennesker med almindelige HS-mutationer, er det sandsynligvis mere diskret - men dette

arbejde kan måske hjælpe os med at finde disse ændringer, så vi kan studere dem og måske benytte den nye viden til at udvikle nye lægemidler, der beskytter imod mutant huntingtin.

Nu har vi en bedre ide om hvorfor huntingtin er så vigtigt for fosteret under udviklingen, og denne viden kan måske lede os mod nye behandlinger for HS i fremtiden. Den nye viden kan måske også give os vigtig information, der vil hjælpe os med at beslutte, hvordan og hvornår man skal overveje at give lægemidler der 'slukker for generne' for at sikre, at fordelene ved at slukke for genet, der koder for mutant huntingtin, opvejer de risici, der er ved at nedsætte niveauet af 'normalt' protein.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

Huntingtin-protein proteinet, der dannes af HS-genet.

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

Foster det tidligste stadie i udviklingen af en baby, hvor det kun består af få celler.

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2020. 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 29. oktober 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/232>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.