

Forskningsnyheter om Huntingtons sykdom. I et lettfattelig språk. Skrevet av forskere. Til det globale HS-fellesskapet.

## Kan muskelproblemer hjelpe til med å forklare bevegelser hos pasienter med Huntingtons sykdom?



Riktig sammetrekninger av muskler er avgjørende for koordinasjon; feil kan hjelpe oss å forklare bevegelsene ved HS

Av Dr Kurt Jensen den 14. september 2013

Redigert av Dr Jeff Carroll; Oversatt av Beate Rindal

Opprinnelig publisert 6. september 2013

*En korrekt balanse av elektrisk ladde partikler er nødvendig for at muskelceller skal reagere riktig på stimuli. En fersk rapport fra en gruppe forskere fra California State Polytechnic University konkluderer imidlertid med at avvik i denne balansen oppstår ved Huntingtons sykdom - og forårsaker således at muskelfibre hos HS-mus trekker seg lettere sammen enn det de burde.*

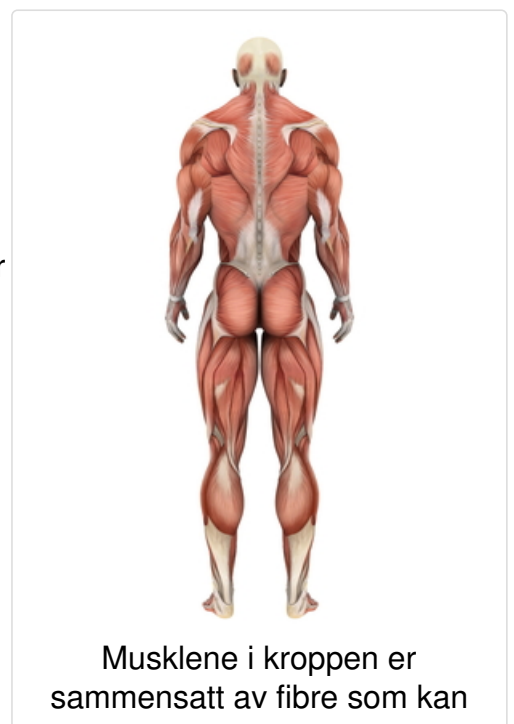
### En stor bevegelse

Alle omsorgspersoner er kjent med den 'uhellige treenighet' av symptomer ved Huntingtons sykdom: chorea, kognitivt tap, og adferdsforstyrrelser. Faktisk er det slik at leger, til tross for at de andre symptomene ofte viser seg først, bruker de ufrivillige bevegelsene som en nøkkemarkør når de skal stille HS-diagnosen. De observerte bevegelsene er ekstremt ukoordinerte: pasienten starter en ufrivillig muskelbevegelse, men muskelen fullfører ikke bevegelsen. Noe som tyder på at selve muskelfibrene ikke er korrekt koordinert i forhold til hverandre.

Dessverre kan det se ut til at årsaken til de ufrivillige bevegelsene er mer mystisk enn hva gjelder de andre symptomene. Selv om hver eneste celle i kroppen uttrykker det unormale proteinet som forårsaker Huntingtons sykdom, virker det som at det fortrinnsvis er hjernecellene som dør i løpet av sykdommen. Faktisk er det slik at visse cellegrupper i hjernen dør først, før celletapet blir mer utbredt over hele hjernen. Fordi hjerneceller dør ved HS, er den klassifisert som en 'nevrodegenerativ' lidelse.

### Ioner, ioner, overalt

Inntil nylig har det vært antatt at alle symptomene ved Huntingtons sykdom kan spores tilbake til problemer i hjernen. En gruppe, ledet av Dr. Andrew Voss ved California



Muskle i kroppen er sammensatt av fibre som kan

State Polytechnic University, satte spørsmålstegn ved denne antakelsen og besluttet å undersøke selve muskelfibrene.

være overfølsomme ved HS. Kan dette forårsake bevegelsessymptomer?

Når hjernen sender ut et signal om å trekke sammen (bevege) en muskelen må signalet overføres korrekt av en nerve til muskelfiberen. Gruppen til Dr. Voss fokuserte på mottaket av dette signalet ved enden av 'telefonlinjen', ikke opprinnelsen til signalet i hjernen.

Visse celler i kroppen, slik som hjerneceller og muskelceller, er 'elektrisk aktive'. Dette betyr at de endrer sin elektriske ladning for å sende signaler til hverandre. Men, i motsetning til tradisjonelle elektriske apparater, har ikke muskler og nerver kobbertråder for overføring av elektriske ladninger. Så hvordan gjør de det?

De gjør det ved å flytte atomer som har en elektrisk ladning, inn og ut av cellen. (Et atom med en elektrisk ladning kalles et **ion**.) Noen atomer, slik som natrium og klorid, har en tendens til å bli ladet lett. Faktisk består vanlig bordsalt ikke av noe annet enn positivt ladde natriumioner og negativt ladde kloridioner!

Før et signal fra hjernen kommer fram til en muskelfiber er cellene som utgjør fiberen i en primet tilstand, klar til å motta signalet. Positivt ladet natrium bygger seg opp utenfor cellen men er forhindret fra å komme inn, og positivt ladde kaliumioner bygger seg opp inne i cellen, men er forhindret fra å forlate den.

Når signalet om å trekke seg sammen kommer frem, åpnes det små kanaler i cellen som lar de positivt ladde natriumatomene strømme inn. Så, for å kompensere for denne endringen i cellens ladning, forlater de positivt ladde kaliumionene cellen gjennom sine egne spesifikke kanaler.

Denne komplisert serien av hendelser som starter hver eneste muskelsammentrekning kalles et **aksjonspotensiale**. Etterhvert vil den opprinnelige elektriske balansen gjenopprettes (negativt ladde kloridioner hjelper denne prosessen på vei), og cellen vil være klar til å motta et nytt signal. Gitt hva som skjer ved en normal muskelsammentrekning ville forfatterne av denne studien undersøke om denne mekanismen fungerer normalt ved HS.

For å gjøre dette benyttet de en musemodell av Huntingtons sykdom som inneholder en bit (den viktigste) av det humane HS-genet som inneholder mutasjonen som forårsaker HS hos mennesker. Denne modellen ble valgt fordi den er godt kjent (den har eksistert i nesten tjue år!) og på grunn av dens bevegelser og unormale kognitive egenskaper. Forskningsgruppen utførte alle sine eksperimenter på muskelfibre som ble dissekert fra musen og som så ble utsatt for ulike elektriske stimuli (støt). Unødvendig å si, det er vanskelig å få tak i frivillige til dette.

◀◀ Feil i muskelfibre, ikke bare hjernen, kan hjelpe oss å forklare ufrivillige bevegelser ved HS



## Det sjokkerende resultatet

Alle målingene som ble gjort kom fra muskelfibre som var blitt koblet til et par små elektroder og som hadde fått forskjellige elektriske ladninger gjennom seg. Først ble signalet for sammentrekning fra hjernen simulert ved hjelp av en serie elektriske impulser.

Muskelfibre fra HS-mus, samt 'villtype' mus (mus som ikke har det muterte menneskelige HS-genet og som kan betraktes som en 'normal' kontroll) responderte adekvat på impulsene. Det tok imidlertid lenger tid å gjenopprette den normale elektriske ladningen for muskelfibrene fra HS-mus. Dette er den delen av aksjonspotensialet hvor kaliumioner beveger seg ut av cellene.

Videre var styrken på impulsen som var nødvendig for å utløse et aksjonspotensiale mye lavere for HS-fibre, noe som tyder på at det er lettere å stimulere dem til å trekke seg sammen. I tillegg så man sammentrekning i flere av HS-fibrene, etterfulgt av en impuls som ikke skulle ha vært sterk nok til å generere et aksjonspotensiale.

Muskelfibre fra HS-mus er tydeligvis mye mer følsomme for disse stimuliene ("hyperexcitable") og forfatterne spekulerte i om denne overfølsomheten kunne forklares med en reduksjon i strømmen av kalium- og/eller kloridioner i disse cellene.

En annen serie av impulser indikerte at kanalene i fibrene fra HS-mus både hadde lavere elektriske ladning strømmende igjennom seg over tid, og at ladningene hadde vanskeligere for å passere, enn for tilsvarende kanaler fra normale fibre. Forfatterne konkluderte med at begge de ovennevnte reduksjonene kunne forklares med at det rett og slett finnes færre funksjonelle klorid- og kaliumkanaler i fibre fra HS-mus. De utforsket derfor prosessene som fører til den fysiske produksjonen av disse kanalene.

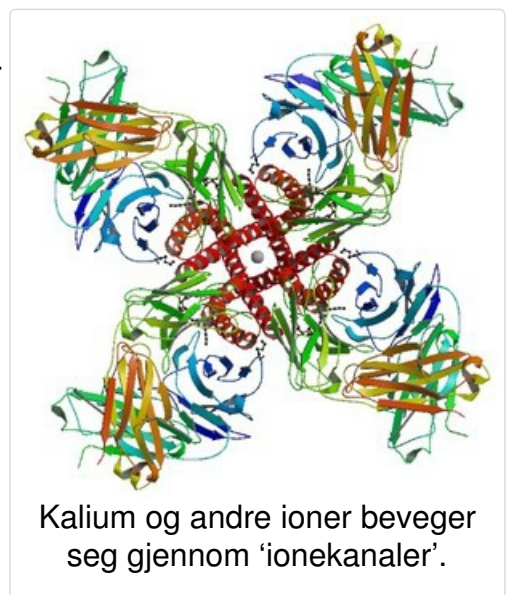
Informasjon som bestemmer strukturen til et protein (for eksempel en ionekanal) finnes inne i DNAet til en organisme. Men før informasjonen kan gi opphav til et spesifikt protein går den via et mellomprodukt, kalt RNA.

Når forskerne studerte muskelfibre fra HS-mus fant de mindre av RNAet som spesifiserer kloridion-kanalen enn i VT-fibre. Det var også mindre av RNAet som spesifiserer kalium ion-kanalen.

Så de hadde rett - de elektriske problemene de observert i HS-muskelfibre var forbundet med at muskelcellene lager for få kopier av de ulike ionekanalene som får musklene til å fungerer.

Hva betyr dette for HS?

Når man ser forbi all den kompliserte elektrofysiologien og molekylærgenetikken, hva betyr denne artikkelen egentlig for HS-samfunnet? Vel, først og fremst så er dette en svært interessant observasjon: det finnes feil, ikke bare i hjernen, men i muskelfibrene som kan bidra til å forklare de ufrivillige bevegelser ved HS.



Denne interessante observasjonen må balanseres med noen viktige betraktninger. For det første ble studien utført i sin helhet på en musemodell av sykdommen. Selv om dette er en veletablert modell er det ingen garanti for at man vil se det samme hos mennesker med HS, hvilket i bunn og grunn er det eneste som betyr noe.

lonekanalene er utrolig komplisert proteiner som lar de elektrisk ladede 'ionene' slippe inn i cellen. Her ser vi en kaliumkanal fra utsiden av cellen. Den lille kulen i midten representerer størrelsen til et enkelt kaliumion som strømmer inn i cellen!

Enda viktigere er det at vi er langt unna en anvendelse av dette i HS-behandlingen. Selv om man hadde sett problemet hos mennesker med HS, ville det fortsatt være behov for å finne en måte å løse problemet på.

Selv om observasjonene hadde blitt bekreftet hos mennesker og en effektiv behandling kan utvikles (muskelfibre er i det minste lettere å behandle enn hjernen), ville den bare virke på de motoriske symptomene av sykdommen. Den ville ikke ha noen effekt på andre HS-symptomer, som personlighetsforstyrrelse og kognitiv svikt. Selvfølgelig vet hver familie og omsorgsperson at selv noe som kan hjelpe mot dette problemet (isolert sett) ville være svært nyttig, og pasienten ville være mindre fysisk svekket og lettere å håndtere.

Til nå har alle medisiner for behandling av motoriske symptomer på HS vært rettet mot hjernen. Denne artikkelen viser at musklene selv er potensielle mål, som åpner opp interessante nye muligheter for forskning. Legemidler som behandler bevegelse og som påvirker hjernen har ofte mange bivirkninger. HS behandling på linje med hva denne artikkelen foreslår kan tenkes å frembringe en mer målrettet behandling.

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter For mer informasjon om våre publiseringsregler, se FAQ...*

---

## Ordliste

**Nevrodegenerativ** En sykdom som skyldes progressiv funksjonssvikt og død av hjerneceller (nevroner)

**villtype** det motsatte av 'mutert'. Villtype huntingtin for eksempel, er det normale, 'friske' proteinet.

**Natrium** Et kjemisk stoff som finnes i rikelige mengder på jorda, i steiner, planter og dyr (inkludert mennesket). Hovedingrediensen i salt, også kjent som Natriumklorid.

**chorea** Ufrivillige, uregelmessige "urolige" bevegelser som er vanlig ved HS

**effekt** Et mål på om behandlingen virker eller ikke

**RNA** den kjemiske forbindelsen som likner på DNA, og som utgjør 'budskaps' molekylene som cellene bruker som en slags arbeidskopi av genene når de produserer proteiner.

[hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)}

Oppdatert 11. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/136>