

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

## Hva det 'store nevrodegenerasjons-gjennombruddet' betyr for Huntington sykdom



Er nylige funn fra mus injisert med "prioner" så viktige for Huntingtons sykdom som de har blitt rapportert?

Av Eric Minikel den 6. november 2013

Redigert av Dr Jeff Carroll; Oversatt av Beate Rindal

Opprinnelig publisert 15. oktober 2013

*Mange i Huntington samfunnet har lagt merke til noen rapporter som setter søkelys på en fersk studie fra University of Leicester og som BBC hevdet "kunne behandle Alzheimers, Parkinsons, Huntingtons og andre sykdommer". Den underliggende studien er en vel utført forskningsstudie av en viss betydning. Interessen fra pressen er imidlertid ute av alle proporsjoner når det kommer til viktigheten av forskningen. Hva er det denne studien faktisk viser, og hvilke konsekvenser har den for HS?*

### Prionsykdom

Når pasienter dør etter å ha kjempet mot Huntingtons sykdom, har leger lenge observert at hjernene deres er full av rusk som ikke skulle være der. Det er som om cellene i hjernen har glemt å ta ut søppelet og latt det hope seg opp før de døde. Når disse opphopningene av søppel blir funnet i HS pasienters hjerner kaller de **aggregater**.

Slik forsøpling av hjernen er observert i mange 'nevrodegenerative sykdommer', inkludert Alzheimers og Parkinsons sykdom. På grunn av dette fellestrekket, mener noen forskere at det kan være en felles bakenforliggende årsak til alle disse sykdommene. Andre forskere har lagt merke til at, selv om disse opphopningene med søppel er observert i mange lidelser, består de av forskjellige ting. I hovedsak er hver hjernesykdom forbundet med **forskjellige** typer søppel, så det er ikke klart om opprinnelsen til disse problemene er den samme i hvert enkelt tilfelle.

En annen familie av hjernesykdommer som er forbundet med akkumulering av søppel er den såkalte "prionsykdommen". Prioner er smittsomme partikler bestående av protein - i motsetning til virus eller bakterier



I mange hjernesykdommer, overmanner proteiner søppelinnsamlingsystemene i cellene. PERK signalet bremser proteinproduksjon for å hjelpe cellene. Ved prionsykdom gjør PERK signalet mer skade enn nytte - men gjelder dette også for

har de ikke DNA eller RNA. Tidligere så obskure at deres eksistens ofte ble gjenstand for hissig debatt blant forskere, er de nå en velkjent årsak til hjernesykdom.

Alle har et protein kalt prionproteinet (PrP), og som vanligvis er helt frisk. Men noen ganger folder PrP seg ut på feil måte, og når et PrP-molekyl bestemmer seg for å gjøre dette, følger alle de andre proteiner etter, som en rekke med dominobrikker som faller, den ene brikken etter den andre.

I motsetning til HS, som alltid er forårsaket av en genetisk mutasjon, kan prionsykdommer oppstå på tre ulike måter: man kan ha en genetisk mutasjon i PrP-genet, man kan bli smittet med prioner (mest kjent fra dyr med 'munn og klovsyke') og noen ganger virker det som om sykdommen oppstår ut av intet. Når dominobrikkene begynne å falle, har cellene problemer med å plukke dem opp og kaste dem ut. Til slutt blir cellen så full av søppel at den dør.

## Cellene tar seg sammen og fjerner søppelet

I fjor beskrev en gruppe forskere, ledet av professor Giovanna Mallucci fra University of Leicester, et cellulært kommunikasjonsnettverk som de mener bidrar til hjernecelledød ved prionsykdom.

Mallucci og kolleger viste at når muse-celler fylles opp av et tilstrekkelig antall feil-foldede prionproteiner -de falne dominobrikkene- vil dette til slutt sett i gang en respons som kalles den 'ufoldede proteinresponsen'. Dette er en normal cellulær respons som instruerer cellen til å rydde opp, fordi søppel hoper seg opp og ting begynner å lukte.

Som en del av denne hus-rengjøringsresponsen, aktiverer cellene et bestemt cellulært signal som kalles **PERK**. Aktivering av PERK-signalet fører til at tiden det tar å lage nye proteiner reduseres drastisk. Denne mekanismen kan ha blitt utviklet for å gi cellen en pause fra opphopningen av cellulært søppel.

Ved prionsykdom skjer det en feil ved den ufoldede proteinresponsen. Dette skyldes at prioner har finurlige måter å unnsnippe "rengjøringssignalet" på. I 2012 viste Mallucci og hennes kolleger at PrP faktisk blir produsert i større mengder enn vanlig når den 'ufoldede proteinresponsen' er aktivert.

I 2012 studien så forfatterne etter måter å påvirke prionsykdom på ved å forstyrre den ufoldede proteinresponsen. Hemming av responsen med genetiske virkemidler forlenget overlevelsen til prion-infiserte mus med 10%. Samtidig ble sykdommen akselerert av behandling med salubrial, et legemiddel som fremmer responsen, noe som førte til at de prion-infiserte musene død noen dager tidligere.

Man tolket disse resultatene dit hen at den 'ufoldede proteinresponsen' har en negativ effekt ved prionsykdom. Den akselererer hjernecelledød ved å redusere proteinproduksjon, samtidig som den unnlater å stanse produksjonen av proteinet som utgjør roten til problemet: PrP. Det er som

om huset ditt skulle ha blitt fylt opp med falne dominobrikker slik at du måtte kaste ut all mat og møbler, samtidig som du kjøper flere dominobrikker.

I det samme året publiserte det britiske legemiddelselskapet GlaxoSmithKline sin oppdagelse av et stoff kalt GSK2606414 som kan nå hjernen og spesifikt hemme PERK. Dette åpnet en mulighet for å angripe det samme cellulære signalet med et potent legemiddel som kan gis oralt og som kan nå alle områdene i hjernen. Gode nyheter, ikke sant?



Selv om disse funnene er interessante, tror vi ikke de fortjener de store overskriftene som de har fått.



## De nye funnene

I den nye studien som har fått så mye oppmerksomhet, brukte Mallucci og kolleger det nye legemidlet til å hemme den ufoldede proteinresponsen og således forsinke de kliniske tegnene på sykdom i prion-infiserte mus. På lik linje med den "pre-symptomatisk" fasen av HS, har prionsykdommer en lang stille inkubasjonstid der prioner bygge seg opp, men uten at man ser noen symptomer. Mus i denne fasen oppfører seg normalt og hjernene deres ser fine ut.

Gruppen av forskere ledet av Mallucci er pionerer når det kommer til å se etter de aller tidligste tegnene på prionsykdom i prion-infiserte mus. De tidligste tegnene på prionsykdom de har funnet, oppstår ca 56 dager etter at musene er smittet med prioner - musene bukker til slutt under for sykdommen etter ca. 84 dager.

I denne nye studien behandlet Mallucci mus med GSKs nye legemiddel for å se hvilken effekt dette vil ha på utviklingen av prionsykdom. Noen av musene de behandlet var uten symptomer, mens andre allerede hadde tidlige symptomer på prionsykdom ved starten av forsøket.

Mens alle de ubehandlede musene ble syke etter 84 dager, ble ingen av de legemiddelbehandlede musene det. Adferdstester og undersøkelse av hjernen til behandlede mus avdekket tidlige tegn på prionsykdom i noen mus, men ingen viste alvorlige tegn. Imidlertid ble ikke musene observert over lengre tid for å se hvor lenge de ville overleve, eller hvor lenge de ville forbli sykdomsfrie.

## Trøbbel utenfor hjernen

Det er verdt å legge merke til at legemiddelet fra GSK ikke bare påvirker PERK signalet i hjernen, men også resten av kroppen. Den medikamentelle behandling syntes spesielt å påvirke bukspyttkjertelen, et organ som er viktig for den normale nedbrytningen av sukker i kroppen. Behandlingen viste seg å forårsake pre-diabetiske endringer, som økt blodsukker og vekttap på omtrent 20%. Som følge av dyrevelferdsregler på Malluccis institusjon betydde vekttapet at musene ikke lenger kunne studeres, og ble derfor ikke observert videre for å se når sykdommen ville bryte ut.

Dermed står vi igjen med å gjette hvor effektiv denne behandlingen var. Ettersom alle ubehandlede mus klart hadde prionsykdom etter 84 dager, mens ingen av de behandlede mus hadde det, må behandlingen trolig ha forsinket sykdommen. Denne forsinkelsen var trolig minst 10 dager, eller på ca. 12%. Selvfølgelig kunne det ha vært enda lengre - men det kan vi ikke konkludere med, ut fra denne studien.

Generelt sett, er det alltid vanskelig å si hvordan prosenter som disse vil kunne overføres til det menneskelige sykdomsforløpet. Det er spesielt vanskelig i dette tilfellet fordi PERK-hemmer-tilnærmingen ikke er rettet direkte mot den underliggende årsaken til sykdommen - akkumulering av prioner - men heller søker å få nerveceller til å tåle en større opphopning av prioner innen de dør.

## Djevelen er i detaljene

Til tross for manglende svar, er denne studien spennende fordi den gir et holdepunkt for at prinsippet om å angripe PERK veien kan være terapeutisk verdifullt ved prionsykdom. Men, det er usannsynlig at den utfoldede proteinresponsen er det eneste giftige ved prioner - det finnes flere andre typer dysfunksjoner som kan drepe nerveceller dersom den utfoldede proteinresponsen ikke tar livet av dem først.

Av den grunn finner vi disse funnene spennende, men tror ikke at de fortjener så store overskrifter. Vi tror at det finnes noen grunner for å være mer moderate enn det deler av pressen har vært. For det første: det finnes ingen beviser for at legemidlet 'hindret' neurodegenerasjon. I en uttalelse til BBC, er professor Mallucci sitert på følgende: "Hva som virkelig er spennende er at et legemiddel har forhindret neurodegenerasjon, og det er første gang".

For å få litt perspektiv; behandling med flere andre legemidler har gitt utsatt sykdomsutbruddet i minst samme størrelsesorden som i denne studien. Hvis man, i disse tidligere studiene hadde undersøkt kontrollmusene noen få uker etter tidspunktet for sykdomsutbruddet, men ikke studert de videre, ville det sannsynligvis se ut som at disse behandlingene også hadde "fullstendig forhindret" neurodegenerasjon. Imidlertid, ved å følge musene lengre, var forfatterne av disse studiene i stand til å se at behandlingene kun forsinket neurodegenerering.

For det andre: bivirkningene kan være uunngåelig. BBC kommenterer bivirkningene som førte til at studien ble avsluttet tidlig, slik: "Bivirkninger er et problem. Legemidlet virket også på bukspyttkjertelen, slik at musene utviklet en mild form for diabetes og gikk ned i vekt."

Faktisk er dette sannsynligvis ikke er en bivirkning, men mer sannsynlig en **hovedeffekt** av legemidlet. I artikkelen nevner forfatterne bevis som antyder at de observerte endringene i bukspyttkjertelen kan skyldes legemidlets tilsiktede effekt - PERK hemming - snarere enn en



Problemer som deles mellom hjernesykdommer kan hjelpe oss å forstå hvordan ting går galt. Men det er svært lite sannsynlig at et eneste legemiddel vil kunne gjøre en stor innvirkning på en rekke alvorlige sykdommer.

'off-target' effekt. Hvis dette er tilfelle, vil det bli meget utfordrende å unngå denne bivirkningen ved forsøk på å utvikle et legemiddel for bruk til mennesker.

BBC tar opp dette problemet «Ethvert legemiddel ment for mennesker vil trenge å virke bare på hjernen.» Derek Lowe, en velkjent kjemiker innen legemiddelutvikling og som for tiden arbeider på Vertex Pharmaceuticals, bemerket på sin blogg at "hvis man bare klarer å holde en hemmer ute av bukspyttkjertelen, kan man være inne på noe. Lykke til med det. jeg kan ikke forestille meg hvordan man kan gjøre det." Det kan ikke vi heller!

For det tredje: relevansen til Huntington og Alzheimers sykdom gjenstår fortsatt å bli vist. Nyhetsformidlere som Time, CBS, BBC og The Independent bygget sine artikler for det meste rundt Alzheimers sykdom. Uten tvil, det finnes koblinger mellom prionsykdom og andre sykdommer som Huntingtons og Alzheimers. Men **det finnes ikke mye bevis for å si at den spesifikke virkningsmekanismen som studeres i denne studien er delt mellom disse sykdommene**. Du ville jo ikke behandle matforgiftning og influensa på samme måte, bare fordi begge involverer oppkast. Hver sykdom har sin egen årsak, og trenger sannsynligvis sin egen behandlingsmetode.

## Å ta med hjem for HS familier

Dette er en godt utført og planlagt studie, designet for å undersøke sammenhenger mellom prionsykdom og den 'ufoldede proteinresponsen' i celler. Spennende nok, viser den at man kan komme opp med legemidler som kan forsinke hjernecelledød ved tidligere uhelbredelige hjernesykdommer.

Men det er en lang vei fra å ha noe konkret å si om hvordan man kan utvikle legemidler for Huntingtons sykdom.

*Denne historien dukket opprinnelig opp som et blogginnlegg på CureFFI blogg på cureffi.org, og har blitt redigert i tråd med HDBuzz stil.*

---

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

---

### Ordliste

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

**prion** spesielle proteiner som kan bli skadelige, og forårsake sykdom kalt prionsykdom. Som fallende dominobrikker kan prionproteiner "smitte" andre proteiner, og gjør dem skadelige.

**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 er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Oppdatert 23. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/145>