

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

Er en ny studie på et medikament til behandling av Huntington sykdom på rett spor?



Ny dyrestudie på HS avslører at et småmolekylært medikament kan være et smart spor å følge for å treffe med HS-terapi

Av Joseph Ochaba den 16. mai 2014

Redigert av Dr Jeff Carroll; Oversatt av Kristin Iversen

Opprinnelig publisert 2. januar 2014

I en kunngjøring fra Selskapet for neurovitenskap (SfN) beskrives arbeidet med et medikament som "reduserer hjerneforandringer og motoriske funksjonsnedsettelse i forbindelse med Huntingtons sykdom", gjort av forskere ved Stanford. Medikamentet virker ved å herme etter et kjemisk stoff som virker som gjødsel for hjernen og kalles "BDNF". Det gjør en viktig jobb med å holde hjerneceller friske. Det nye medikamentet reduserte noen av HS-symptomene hos mus, men det er fortsatt langt igjen til klinisk bruk. Men nøyaktig hva ble funnet?

Hva dreier alt oppstyret seg egentlig om?

Forskere vet at symptomene på HS er forårsaket av en genetisk mutasjon som forandrer formen på et protein som - forvirrende nok - kalles **huntingtin**. Forandringer i formen på huntingtinproteinet gjør det giftig, og dessuten mindre effektivt til å utføre sine normale oppgaver i cellene.

Vi har visst i over et tiår at en av huntingtinproteinets normale oppgaver er å hjelpe cellene til å lage mer av et livsviktig næringsstoff for hjernen; kalt **hjerne-avledet neurotrofisk faktor** eller **BDNF**. Når huntingtinet er mutert, er en av konsekvensene at hjernen har lavere nivåer av BDNF. Faktisk tror noen forskere at disse lave nivåene av BDNF, og effektene av det, bidrar til utviklingen av HS-symptomer via en reseptor kalt TrkB (vi kommer tilbake til dette senere).



Neurotrofiske faktorer, som BDNF, oppfører seg som vekstfremmende gjødsel i hjernen.

Gjødsel for hjernen

BDNF er det forskere kaller en **neurotrofisk faktor**, et kjemisk stoff (for nerdene, faktisk et protein!) som hjelper hjerneceller å vokse fortere og utvikle sterkere kontaktpunkter. Disse nerveopbyggende faktorene er egentlig fullgjødsel for hjernen.

En spesiell interessant egenskap ved BDNF er at den blir laget av cellene i hjernebarken (den intrikate og rynkede ytre delen av hjernen) og levert til cellene i striatum (et område dypt inne i hjernens indre). Ettersom striatum er det området som er alvorligst affisert ved HS, er denne prosessen, med celler som støtter hverandre gjennom levering av BDNF, svært interessant å studere.

Flere tidligere studier på mus har gjennom mange år faktisk brukt ulike triks for å få hjernen til å produsere mer BDNF, og disse har vist seg å dempe noen av symptomene på HS. Dette gir mening - HS-pasienter og forsøks-mus har lave nivåer av BDNF, så å erstatte det som mangler, kan hjelpe hjernecellene til å holde seg friske lengre.

Grunnleggende sett forbedrer BDNF funksjonen til de hjernecellene som kalles nevroner, stimulerer til vekst av nye nevroner og beskytter eksisterende nevroner fra stress og død. Har man nevroner spredt utover i en petriskål, fremkaller BDNF spiring og framvekst av de greinene som er nødvendig for læring og kommunikasjon mellom hjerneceller, - som hos en godt ernært plante.



Å levere BDNF til hjernen er lett på laboratoriet, men virkelig problematisk i klinikken.



I laboratoriet er det lett å levere BDNF til hjernen, men det er virkelig vanskelig å få til i klinikken. En bitteliten musehjerne er ganske lett å pumpe full av det kjemiske stoffet, men å få det inn i store menneskehjerner er mye vanskeligere. Forskerne har derfor blitt stående litt fast - å få mer BDNF inn i hjernen ville antakelig hjelpe for HS, men så langt har de ikke hatt verktøy for å få det til.

Å åpne den riktige låsen

Kjemiske stoffer som BDNF strømmer ikke bare rett inn i hjernecellene, men oppfører seg som nøkler som forsøker å finne riktig lås å åpne fra utsiden av cellen. Faktisk, selv om hver celle har tusener av låser som sitter på overflaten, passer hver nøkkel bare til spesielle låser. Et stoff som BDNF kan bare åpne de låsene som den passer akkurat til.

Et av de største problemene ved å gi BDNF direkte inn i hjernen, er at stoffet har minst to ulike låser det kan åpne, som vi kjenner til. Disse forskjellige låsene (som kalles **reseptorer** og er laget av proteiner) blir kalt **TrkB** (uttales "trækk-bi") og p75. Hver reseptor er som en lås som åpner dører til ulike prosesser inne i cellen.

Avhengig av hvilken lås BDNF benytter, åpnes dører til forskjellige prosesser som har motsatte effekter i cellen. Når BDNF for eksempel åpner TrkB-låsen, aktiveres et signal inne i cellen som hemmer prosessen som gir celledød. Dette er gode nyheter for cellene!

Når BDNF derimot åpner p75-låsen, åpnes en dør som aktiverer JNK-proteinet (uttales "junk"), som i sin tur videregir en melding med beskjed om å drepe cellen. Ikke så gode nyheter!

Altså kan ett kjemisk signal (BDNF) forårsake to helt motsatte beskjeder inne i cellen. Dette betyr at balansen mellom å åpne TrkB-låsen og p75-låsen er svært viktig. Det ser ut til å være slik at cellene med HS-mutasjonen har for mange p75- og for få TrkB-låser åpne, en ubalanse som kan bidra til tidlig celledød i hjernen til personer med HS.

På grunn av mangelen på BDNF og endret funksjon av låsene i hjernecellene hos dem som har HS, har forskere lett etter medikamenter som kan åpne TrkB-låsen uten samtidig å åpne p75-låsen. Dette ville være et fikst triks, og kunne også føre fram til et mindre kjemisk stoff som kunne komme lettere inn i hjernen.



Etter at BDNF når overflaten på en celle, kan det bare ha effekt om det blir tatt imot av en reseptor som passer. Det virker omtrent som en nøkkel som må passe inn i en lås.

Er de på riktig spor?

I en nylig gjennomført studie, ledet av HS-forsker Dr. Frank Longo ved Stanford, California, undersøkte man måter å øke aktiviteten til TrkB-reseptorene på hos to forskjellige typer HS-mus. Longos forskergruppe testet spesielt et medikament kalt LM22A-4 som aktiverer TrkB-reseptoren, men ikke p75-reseptoren.

Forskerne fant at LM22A-4 nådde hjernen (en stor seier for mange medikamentstudier!), og dessuten korrigerer ubalansen mellom overaktiverte p75-reseptorer og underaktiverte TrkB-reseptorer. Behandling av musene med LM22A-4 ga økt aktivitet i TrkB-reseptorene og resulterte også i noe reduserte HS-symptomer i hjernene hos de behandlede musene.

Spesielt ble det hos de LM22A-4-behandlede musene, færre av klumpene av mutert huntingtin som vanligvis dannes i hjernen hos de som har HS. Medikamentet reduserte betennelse og hindret tap av strukturer på cellene i striatum - som er affisert ved HS.

Videre, HS-mus som fikk LM22A-4 forbedret ytelsen på flere motoriske tester som forskerne benytter for å vurdere HS-relaterte bevegelsesproblemer hos dyr. De fant at mus som hadde fått medikamentet kunne løpe fortere ned en vertikal stang, og de hadde et fastere grep når de hang på en line. Men medikamentet viste ingen effekt på løping på en roterende stang (se for deg en tømmerfløter som prøver å balansere på en roterende tømmerstokk) eller på musenes overlevelsestid.

Ekstra! Ekstra!

Dette arbeidet avslører et nytt, fristende mål for behandling av HS, og belyser viktigheten av å studere BDNF og dens "partnere". Noe som dessverre er vanlig, er at pressemeldingen som bekjentgjorde dette arbeidet, bare fokuserte på det positive og ignorerte noe av de mindre

« HS-mus som ble gitt LM22A-4 forbedret seg på flere motoriske tester som forskere benytter for å vurdere bevegelsesproblemer hos dyr

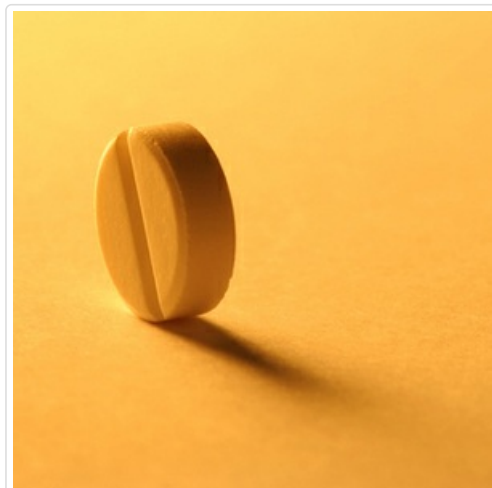


oppmuntrende resultatene ved studien.

For eksempel; et viktig resultat som pressemelding ikke nevner, er at middelet ikke hadde effekt på musenes forkortede livsløp. Vi håper alle at en effektiv behandling for HS vil forhindre tidlig død på grunn av sykdommen. Musene ble også beskyttet mot noe, men ikke all manglende i kontroll over bevegelsene som skyldes HS-mutasjonen. Forfatterne var faktisk nøye med å peke på disse mer negative funnene i sin rapport fra studien.

Skal vi tro på de rapporterte forbedringene uten å bekymre oss for de tingene som ikke ble bedre? Det er det umulig å si noe om uten flere dyreforsøk, og ideelt sett også et forsøk på mennesker, med et medikament som aktiverer TrkB.

Denne forskningen gir støtte til videre studier på LM22A-4 eller lignende medikamenter, som en mulig terapi for Huntingtons sykdom. Gitt den store interessen forskere har for BDNF ved HS, kan du være sikker på at det foregår mye arbeid på laboratorier rundt om i verden, både for å teste denne tilnærmingen og for å utrede de bekymringsfulle resultatene som kom fram i studien.



I fremtiden vil muligens et medikament som virker som LM22A-4 bli i stand til å øke BDNF-nivåene etter at man svelger en pille, i stedet for genterapi rettet mot hjernen.

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

Ordliste

Reseptor et molekyl på overflaten av en celle som signalstoffer bindes til

effekt Et mål på om behandlingen virker eller ikke

BDNF hjernederivert nevrotrofisk faktor: En vekstfaktor som kan være i stand til å beskytte nerveceller ved HS

© HDBuzz 2011-2018. Innhold fra HDBuzz kan deles fritt under Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde for medisinsk rådgivning. Ytterligere informasjon er tilgjengelig på hdbuzz.net

Oppdatert 23. januar 2018 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/153>