

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

Nye resultater setter fokus på BDNF behandling



Noen overraskende funn antyder nye måter å treffe gamle mål ved HS

Av Dr Jeff Carroll den 12. september 2014

Redigert av Dr Tamara Maiuri; Oversatt av Beate Rindal

Opprinnelig publisert 18. august 2014

Hjerneceller er avhengig av støtte fra hverandre for å holde seg i live. Næringsstoffer kalt trofiske faktorer virker som en slags gjødsel ved å holde nabohjerneceller friske. Denne prosessen har lenge vært antatt å gå galt i HS, og spennende ny forskning på mus maler et veldig klart bilde av nøyaktig hva som skjer.

Hjerneføde

Spesifikke hjerneceller, kalt nevroner, sender signaler til hverandre. Hver aktivitet i dyreriket, fra en mark som kryper gjennom gjørme til et menneske som skriver et dikt, avhenger av at disse cellene kommuniserer seg imellom. Ved kontaktpunktene mellom nevronene, kalt *synapser*, overføres kjemiske beskjeder fra sender- til mottakerceller.

De kjemiske signalene som sendes mellom nevronene kalles vanligvis *nevrotransmittere* - de ligger til grunn for millisekund-til-millisekund kommunikasjon som skjer i hjernen. I tillegg til nevrotransmittere finnes også andre kjemiske budbringere. Slik en eneste ledning fra kabelselskapet kan overføre flere TV-kanaler, kan mer enn én type kommunikasjon skje over synapsene mellom nevroner.

En type budbringere kaller *nevrotrofiske faktorer*. Dette er store, komplekse kjemiske forbindelser som, i motsetning til nevrotransmittere som medierer vanlig hjernecellekommunikasjon, stort sett sier en ting: "holde deg i live"

Dette virker litt merkelig - hvorfor skulle hjerneceller noensinne ønske å dø? Faktisk er en av de merkelige fakta om den menneskelige hjerne at omtrent halvparten av cellene dør før du når voksen alder. Dette kan virke bortkastet, men det er en prosess som har blitt valgt av evolusjonen for å sikre at hjernen vår består av sunne og vel-sammenkoblede nevroner.



'Striatum' er en del av den dypere liggende strukturen av hjernen, uthevet i dette bildet. Cortex, som utgjør overflaten av den menneskelige hjernen, tilfører BDNF til striatum.

Selv i den voksne hjernen vil en celle som er adskilt fra sine naboer, dø. En vanlig måte hjernen styrer denne prosessen på, er å programmere hjerneceller til å være 'avhengige' av de store kjemiske forbindelsene som frigis i synapsene, sammen med neurotransmitterne. Fordi deres jobb er å holde nevronene friske, kaller forskerne disse forbindelsene for *nevrotrofiske* (-trophe er gresk for 'næring' eller 'fôr').

Som et resultat av denne tilsynelatende merkelige designen, er hjernen vår en konstant boblende lapskaus av nevrotrofiske faktorer, der hver nervecelle stadig roper til sine naboer, "Hey! Hold deg i live!"

Det finnes et stort antall nevrotrofiske faktorer som navngis med en salig blanding av ulike forkortelser (BDNF, GDNF, CNTF, TNF, TGF og så videre). En av disse faktorene, kalt 'brain-derived neuro-trophic factor', eller BDNF, er av spesiell interesse for Huntingtons sykdom.

Viktige baner i HS hjernen

HS er forbundet med meget spesifikke mønstre av celledød i hjernen. Dypt under overflaten av hjernen finnes en liten gruppe celler som kalles *striatum* som ser ut til å være det mest sårbare område fordi det degenereres nesten fullstendig i løpet av levetiden til en person med HS.

På samme måte som de fleste regioner i hjernen er koblet sammen ved hjelp av komplekse hjernebaner, mottar striatum signaler fra *cortex* - den karakteristisk skrukkete overflaten til hjernen. Forskere tror at et sammenbrudd i kommunikasjon mellom disse to delene av hjernen, cortex og striatum, kan forklare de fleste symptomer på HS.

Som med mange koplinger i hjernen, er kommunikasjonen mellom cortex og striatum forbundet med frigjøring av en trofisk faktor - i dette tilfelle BDNF. Celler i cortex mater cellene i striatum med BDNF, noe som stadig minner dem om at de ikke må dø.

Fordi hjernecellene i striatum synes så sårbare i HS-pasienter, er denne nevrotrofe prosessen av interesse for forskere som studerer HS. Dersom overføring av BDNF fra cortex til striatum er svekket ved HS, kan dette forklare hvorfor striatum er så sårbar.

Tidlig arbeid med BDNF

Så tidlig som i 2001 fant en gruppe HS forskere, ledet av professor Elena Cattaneo i Milano, ut at celler med det muterte HS genet tilsynelatende produserer mindre BDNF. Påfølgende arbeid fra et team av forskere ledet av professorene Sandrine Humbert og Frederic Saudou i Frankrike foreslo i tillegg, at celler med HS mutasjonen så ut til å ha problemer med å transportere ut BDNF.

Et stort antall påfølgende studier har antydnet at, å øke mengden av BDNF i hjernen, ved hjelp av en rekke forvirrende metoder, gjør HS mus friskere. Det synes ganske klart at mer er bedre, når det kommer til BDNF hos HS-celler i striatum.

Overaskende nye funn

En ny studie av en gruppe forskere ledet av professor James Surmeier ved Northwestern

University i Chicago, legger til en viktig detalj til BDNF historien. Surmeiers team bruker avanserte teknikker for å studere individuelle synapser mellom nerveceller i musehjerner. Lasere montert til komplekse mikroskoper setter dem i stand til å aktivere enkeltsynapser, og studere hvordan disse synapsene endres ved HS.

I en normal hjerneprosess som læring, kunne Surmeiers team observere styrking og svekkelse av individuelle synapser - normale endringer som ligger til grunn for læringsprosessen.

Denne sunne fleksibilitet til synapsene var ikke tilstede ved enkelte synapser i HS-mus, noe som tyder på at kommunikasjon mellom cortex og striatum ikke er normal. Hva kommer det av at synapser i HS hjernen ikke gjør jobben sin skikkelig?

Surmeiers team bestemte seg for finne ut hva som kunne være årsaken til den dårlige kommunikasjon mellom cortex og striatum. Motivert av tidligere funn, undersøkte teamet frigjøringen av BDNF.

Overraskende nok fant ikke Surmeiers team noen forskjeller i mengden BDNF produsert av cortex, eller i mengden som landet på nevronene i striatum. Dette er svært forskjellig fra hva andre forskningsgrupper hadde observert.

Det er ikke deg, det er meg

Betyr dette at BDNF ikke spiller noen rolle? Surmeiers team gikk litt dypere inn i problemstillingen, ved å se på hvilke type endringer som skjer inne i mottakercellene når BDNF lander på dem.

For at kjemiske forbindelser som neurotransmittere og trofiske faktorer skal ha en effekt på en mottakercelle, må de bli gjengjent. Denne gjenkjennelsen oppnås når mottagercellen produserer en bestemt *reseptor* for hver enkelt signal. Så i dette tilfellet, dersom BDNF er nøkkelen, så er 'BDNF reseptorene' de riktige nøkkelhullene på celleoverflaten.

Som om denne historien ikke var komplisert nok, så har BDNF tre (eller mer!) forskjellige nøkkelhull på overflaten av mottakercellen der den kan passe. Naturen fungerer på finurlige måter, og det kan tenkes at, for å oppnå det ultimate målet om å opprettholde de sunne, velkoblede nevroner, noen BDNF reseptorer sender de kritiske 'Hold deg i live' meldingene, mens andre forteller cellen: "du kan dø nå!"

Takk natur, for at du er så komplisert.

Her er den nedstrippede versjonen av hva Surmeiers team oppdaget: Celler i cortex av HS mus laget nok BDNF. Celler i striatum fra HS mus mottok like mye 'holde deg i live' signaler som normale mus. Men, HS mus fikk også en ekstra dose "dø nå" signal.



Overraskende nok, fant ikke Surmeiers team noen forskjeller i mengden BDNF som produseres i cortex, eller i mengden som landet på nevronene i striatum



Når forskerne blokkerte BDNF reseptorene som setter i gang 'dø nå' signalet, så de at de striatale cellene i HS mus ble mer fleksible, og liknet mer på de av normale mus.

Er dette gode eller dårlige nyheter?

Rapporten fra Surmeier og teamet hans kan, ved første øyekast, virke forvirrende. Da de bestemte seg for å studere BDNF forventet de å finne en bestemt type dysfunksjon, men fant faktisk noe helt annet.

Men dette er faktisk en stor fordel fordi det hjelper oss å forstå i mye finere detaljer hva som skjer med BDNF i HS-mus. Fremtidige studier vil avklare hvorfor ulike typer HS mus har gitt forskjellige resultater, noe som trolig vil hjelpe forskerne til bedre forstå hvilken rolle BDNF har ved HS.

Det mest spennende som denne studien har bidratt med, er et nytt *mål* for legemiddelutvikling innen HS. Fremfor å forsøke å øke mengden BDNF i hjernen, kan forskere kanskje være i stand til å blokkere den spesifikke BDNF-reseptoren som gir celler beskjed om å 'dø nå'. Fordi BDNF signalet som ba cellen "holde seg i live" fortsatt virker, kan vi kanskje anta at denne typen behandling ville gjøre HS-mus friskere. Følg med på hva som skjer innen BDNF forskning i fremtiden.

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

GDNF gliacellederivert nevrotrofisk faktor: en vekstfaktor som beskytter nevroner i Parkinsons sykdom, og kanskje HS

© HDBuzz 2011-2017. 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 20. juli 2017 — Lastet ned fra <https://no.hdbuzz.net/172>