

Att skruva ner volymen med dantrolen hjälper HS-möss

Dantrolen, ett muskelavslappnande medel som redan används, skyddar HS-möss genom att sänka kalciumnivåer.



Av [Dr Jeff Carroll](#)

9 december 2011

Redigerad av [Professor Ed Wild](#)

Översatt av [Dr Jimmy Sundblom](#)

Först publicerad den 8 december 2011

Kalcium kanske får dig att tänka på ben och tänder, men små mängder av det används för att skicka signaler i alla sorts celler. När dessa signaler störs, kan celler sluta fungera - och dö. För mycket kalcium kanske till och med bidrar till Huntingtons sjukdom. Ett forskarlag från Texas har visat att ett anti-kalcium läkemedel, ett muskelavslappnande medel som heter dantrolen, skyddar HS-möss från sjukdomen.

Kalcium och nervceller

De nervceller som finns i vår hjärna har till uppgift att kommunicera genom kemiska signaler. När vi säger att en nervcell aktiveras, så menar vi att den frisätter kemiska ämnen som ska skicka en signal vidare till andra nervceller. Denna aktivering är grunden för allt våra hjärnor kan göra.



Kalcium

De ämnen som frisätts av en aktiverad nervcell orsakar blixtsnabba förändringar i den mottagande nervcellen. En av de viktigaste förändringarna är en kort ökning av **kalcium**koncentrationen inuti den mottagande cellen.

För att signalen ska tas emot korrekt, så måste kalciumfrisättningen vara kraftig nog för att kunna märkas tydligt i cellen, men ändå såpass liten att den snabbt ska kunna rensas ut så att nästa signal kan tas emot. Signalen måste ha rätt "volym". Är den för låg, så kan signalen missas. Är den för hög så kan cellen ta skada.

Ett forskningslag lett av Illya Bezprozvanny vid Texas universitet har länge intresserat sig för dessa kalciumsignaler. De har visat att nervceller från möss med Huntington's sjukdom (HS) har kraftigare signaler än vanliga möss - "volymen" är för hög. Från deras tidigare arbeten har de fått idén om att detta kan vara en del av orsaken till HS-symptomen.

Ryanodinreceptorn

Celler har flera olika sätt att göra sig av med kalcium när signalen väl har gått fram. De kan pumpa ut kalcium ur cellen direkt. De har också extra kalcium lagrat inuti cellen, i ett speciellt område (som kallas det 'endoplasmiska retiklet' för den intresserade).

Membranet kring dessa områden har fullt med små hål, "porer", och små molekyllära pumpar. Dessa kan öppnas eller stängas efter behov, allt för att hålla kalciumnivån i cellen lagom. En sådan por kallas för **ryanodinreceptorn** och ser till att kalcium kan strömma ut ur dessa områden i cellen och in i resten av cellen.

Bezprozvannys forskarlag tänkte som så, att om ryanodinreceptorn låter kalcium flöda ut i cellen, kanske man kunde lindra HS-symptomen genom att blockera denna.

Experiment på celler

Till att börja med, så mätte de kalciumnivåer i nervceller från vanliga möss och från möss med HD, och hur dessa nivåer förändras när cellerna signalerar till varandra. De gjorde det genom att använda ämnen som lyser i närvaro av kalcium.

"Att ha en idé är bra. Att ha ett mål, som ryanodinreceptorn, är mycket bättre."

För att studera ryanodinreceptorn, så använde forskarlaget en väldigt välkänd substans - koffein. Bland de många effekter som koffein har på kroppen, så är en att öppna upp ryanodinreceptorn. Stimuleringen från koffeinet släpper ut extra kalcium i cellen.

När nervceller från mössen behandlades med samma mängd koffein, så lyste kalciumsignalen starkare i nervceller från mössen med HS. Detta stöder tanken om att det släpps ut för mycket kalcium i HS-celler när de får signaler från andra nervceller.

Ryanodinreceptorn kan vara orsaken till detta.

Mål och ideér

Att ha en idé, som att för mycket kalcium i cellen bidrar till HS, är förstås bra för en forskare när hon eller han planerar experiment. Men ett **mål**, som ryanodinreceptorn, är mycket bättre. Om man pratar med en "läkemedelsjägare", så är ett mål stället som läkemedlet binder till. Denna bindning orsakar en effekt som forskare hoppas uppnå.

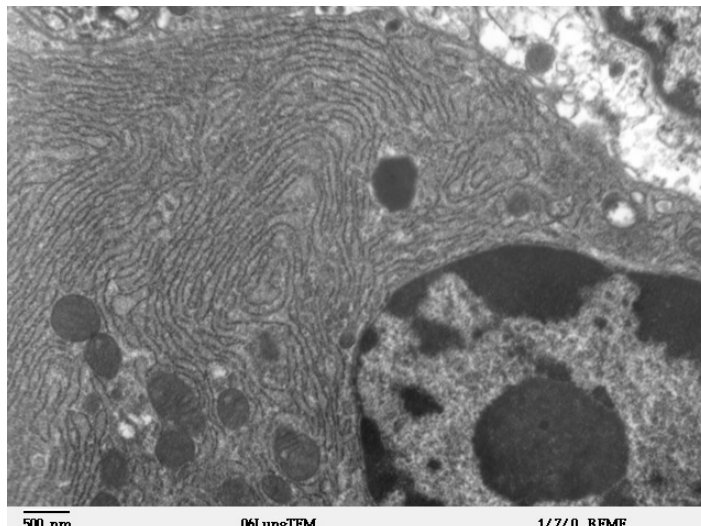
I det här exemplet är ryanodinreceptorn ett "mål". Som tur är så finns det redan flera läkemedel som minskar kalciumflödet genom ryanodinreceptorn. Ett av dem kallas **dantrolen** - ett godkänt läkemedel som blockerar ryanodinreceptorn och verkar som muskelavslappnande.

När Bezprozvannys forskarlag behandlade nervceller från HS-möss med dantrolen, så förebyggde det en stor del av den celldöd som orsakas av för starka signaler. Det tyder på att deras idé stämde.

Musexperiment

Efter framgången med cellexperimenten, så behandlades HS-möss med dantrolen under flera månader. Dessa möss får ofta rörelsestörningar och förlorar hjärnvävnad. Om det extra kalciumflödet genom ryanodinreceptorn verkligen bidrar till HS, borde dantrolenbehandlingen minska dessa problem.

Att behandla HS-möss med dantrolen hade faktiskt en positiv effekt. Mössen hade bättre balans, och deras rörelser, till exempel gången, blev mer koordinerad. Långtidsbehandling med dantrolen förhindrade också ungefär hälften av hjärnsförlusten som kan ses i HS-möss.



Våglinjerna i denna bild är det "endoplasmiska retiklet" i en cell - kalciumförrådet. Ryanodinreceptorerna sitter på dessa.

*Förbehåll och slutsatser

Ett viktigt övervägande när det gäller dylika studier på möss är hur bra det går att "översätta" dem till människor, alltså HS-patienter. Om vi hade ett piller som förvandlade patienter med HS till möss, så skulle vi redan vara hemma!

Bezprozvannys grupp hade tidigare visat att många ämnen kan skydda nervceller på samma sätt som dantrolen kunde i de första studierna.

Vissa av dessa - som dimebon och riluzol - har sedermera misslyckats med att visa effekt i kliniska studier på patienter med HS. Hittills har inga positiva studier på möss kunnat översättas till människor.

Ett annat problem är att läkemedel ju har biverkningar. Hos människor ger dantrolen kraftiga biverkningar, och dessa förvärras av långvarig användning. Eftersom tänkbara behandlingar för HS troligtvis måste ges under lång tid, måste man noggrant överväga eventuella biverkningar.

Det är också viktigt att påpeka att det här inte betyder att andra muskelavslappnande medel skulle kunna vara effektiva, eftersom olika läkemedel har olika sätt att uppnå samma verkan.

Trots alla dessa förbehåll, så är förstås nya framgångsrika behandlingar i HS-möss definitivt goda nyheter. Och eftersom läkemedlet i fråga redan är godkänt för användning på människor, är det lite lättare att ta steget till vidare studier.

Författarna har inga intressekonflikter att uppge. [För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ](#)

© HDBuzz 2011-2021. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela, under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig från hdbuzz.net

Skapad 1 oktober 2021 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/062>

Några texter på denna sida har ännu inte översatts. Texten visas nedan på dess original språk. Vi arbetar med att översätta allt innehåll så snart som möjligt.