

## Upplysning av framskridandet av Huntingtons sjukdom



Forskare har använt sig av möss med upplysta hjärnceller för att uttyda de första stegen av neurodegeneration.

Av Dr Tamara Maiuri på 2 juli 2014

Redigerad av Dr Jeff Carroll ; Översatt av Erika Timewell

Först publicerad den 25 juni 2014

*Huntingtons sjukdom utvecklas under en lång tid, de första förändringarna i hjärnan händer långt innan vi kan upptäcka några synbara symptom hos patienten. Därför är det i de tidigaste stadierna som våra ansträngningar att hitta behandlingar skall ha sitt fokus, det vore bra att få kontroll på problemen innan dom uppstår. Men vad är förändringarna egentligen, vad består dom av och hur skall vi lyckas hitta dom? En nyligen utförd studie har belyst en del av problemen. Genom att "skapa" en mus med lysande hjärnceller har forskare vid Nottingham Medical School och Babraham Institute i England visat att de tidigaste förändringarna sker innan dessa celler börjar dö, i delar av hjärnan där HS forskare aldrig tittat förut.*

### Det magiska med färgat ljus

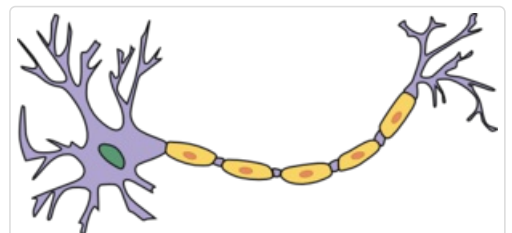
Musen fick, av goda, skäl en liten del hjärnceller, kallade neuroner/nervceller, upplysta.

Neuroner kan ses som en mini-informations processor som tar emot inkommande signaler i något som kallas "dendrit", processar informationen i cellkroppen, som kallas "soma" och skickar den sedan vidare i en lång tunn ledning "axonet".

Informationen skickas vidare till nästa neurons dendrit och sprids genom ett komplext nätverk - meddelanden som koordinerar våra tankar, handlingar och kroppsfunktioner. Neuronerna är tätt packade bland alla andra sorters celler och annat material i hjärnan så genom att lysa upp en liten del av neuronerna syns det väldigt väl mot det andra som förblir mörkt.

Ytterligare en anledning till att neuronerna i hjärnan är svåra att studera är "axonerna" som kan vara väldigt långa. Ett exempel är de neuroner som kontrollerar kroppens rörelser som har sitt soma i hjärnbarken och skickar axoner hela vägen ner i ryggmärgen, det är en lång sträcka för en liten cell.

Genom att lysa upp hela cellen kan forskaren följa en enskild neuron från dendritens mottagningspunkt genom soma hela vägen längs axonet till slutdestinationen i en annan del av hjärnan. Genom att göra detta kan forskarna se om förändringar i axonet hör ihop med



I den här bilden är neuronets dendriter de fina utsprången till vänster. Neuronets "soma" är cellkroppen (här i purpur). De långa utsprången till höger är neuronets "axon".

Image credit: Quasar Jarosz

förändringar i resten av cellen som axonet hör till. Genom att veta vilken del av neuronet som insjuknar först kan forskarna bättre förstå vilka processer som först förändras i ett tidigt stadium av HS.

I två olika HS-musmodeller lystes neuronerna upp på följande sätt: En transgenic modell och en annan "knock-in" modell. Den specifika transgeniska musen hade blivit modifierad så att den bar en liten mängd av den muterade HS genen. "Knock-in" musen fick behålla den naturliga varianten av mus huntingtin-gen och i den sattes den muterade HS-genen.

Den största skillnaden mellan dessa två musmodeller är hastigheten och allvarlighets graden av sjukdomen. Den transgeniska musen utvecklade sjukdomen tidigare (symptom efter 12 veckor mot den andra som visade symptom efter 12 månader).Fördelen med det är att man kan få snabbare svar på möjliga behandlingar. Det tog längre tid för "knock-in" versionen att bli sjuk och det var inte lika drastiska symptom (ibland svårt att mäta utvecklingen av sjukdomen) men mer snarlik vad som faktiskt händer med HS patienter vilket gör det till en mer exakt modell. Ofta i forskning är det en avvägning mellan exakthet och hastighet och det är fallet med dessa två olika modeller.

## Utbuktningar i ledningen.

HS är en sjukdom i hjärnan men problemen som förknippas med HS är inte jämt fördelade i hjärnan.Celler i vissa delar av hjärnan insjuknar och dör tidigare än andra.En liten del djupt inne i hjärnan , striatum, är den känsligaste delen av hjärnan vid HS, den delen försvinner nästan helt i samband med att sjukdomen pågår.

”

Vi måste förstå vilka delar av cellen som är sjuka innan vi kan förstå hur vi skall behandla dom.

”

För att studera denna delen av hjärnan hos möss jämförde forskarteamet lysande neuroner i varje modell i tidigt och sent stadium av sjukdomen.Förvånande nog så hittade man hos de transgeniska mössen att neuronerna i striatum var normala trots att mössen hade ett antal symptom. Detta tyder på att andra faktorer, förutom död och dysfunktion hos neuronerna i striatum orsakar dom HS sjukdomsliknande symptom som man ser hos mössen.

Hos "knock-in" musen så hade musen i den tidiga fasen normala hjärnceller i striatum men musen i sent stadium hade regioner med utbuktningar på axonen. Axonen är ju som vi tidigare sagt den ledning som för ut meddelande från neuronet ut till andra celler i hjärnan.

Axon svullnar naturligt under åldrandets process och i samband med vissa sjukdomar i hjärnan men det hände tidigare och oftare hos "knock-in" HS-mössen. Varje axons soma (cellkärna) och dendriter såg däremot normala ut. Det här är väldigt intressant eftersom fyndet kan tyda på att det är förändringar i axonet som är det första som syns.

Om vi förmodar att denna musmodell representerar ett tidigt stadium av vad som går fel i hjärnan hos en person med HS kan dessa resultat hjälpa oss att fokusera på att studera rätt del av neuronerna, axonen. Det finns signifikanta bevis på problem med axonen hos HS och dessa

resultat stödjer idén att dessa problem är viktiga att förstå i samband med HS.

Forskarna var inte nöjda med att studera bara förändringarna i striatum, dom tittade också på andra regioner i hjärnan i förhoppningen att upptäcka andra tidiga förändringar i HS hjärnan. Förvånande nog så var den region som hade mest svullnader av axon en struktur nära striatum, kallad stria terminalis, en del som är delaktig i oros/ångest-relaterade beteenden.

Axon i stria terminalis visade på svullnad även i tidigt skede av sjukdomens framåtskridande och det blev värre ju längre sjukdomen framskred. Återigen kunde varje påverkat axon följas till dess soma ( i ytterligare en annan del av hjärnan som kallas amygdala) och dessa cellkroppar var fortfarande friska vilket tyder på att även denna del av hjärnan behöver utforskas ytterligare.



Genom att lysa upp en liten del av neuronerna syns det väldigt väl mot det andra som förblir oupplyst, lite som leksaken Lite-Brite som fanns förr.

## “Ett gram i tid sparar nio”

Vi kommer alltid att poängtera att genmodifierade möss inte är HS patienter och ingen musmodell kommer att hjälpa oss att förstå allt som händer i hjärnan hos en HS sjuk individ.

Men resultaten av denna studie har ändå hjälpt oss att förstå

att i modeller som liknar HS är det i axonen som degenereringen syns innan de andra delarna visar tecken på degenerering. Vi måste förstå vilka delar av cellen som är sjuka innan vi kan förstå hur vi skall behandla dom. Knock-in musmodellen har sina begränsningar men det är en bra start för att studera axons degenerering i samband med HS.

Detta arbete har också hjälpt oss att förstå att det första området som försämras i en HS sjuk hjärna kanske inte är striatum trots allt. Eftersom vi inte kunde lysa upp alla neuron i striatum kan det vara så att vi saknar viktigt information men vi vet med säkerhet att vi har en ny del av hjärnan att utforska och om det visar sig att det är en startscen för degeneration kommer det att bli ett viktigt och spännande mål för att utveckla läkemedel som kan stoppa skadan innan den uppkommer.

---

*Författarna har inga intressekonflikter att uppge. För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ*

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Skapad 16 januari 2018 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/168>