

Det är väl känt att hjärnans motorcentrum tar skada vid Huntingtons sjukdom. En forskargrupp vid Lunds universitet har nu visat att även hypotalamus tar skada vilket påverkar humör, sömn och ämnesomsättning. Upptäckten skulle kunna leda till nya angreppspunkter för framtida läkemedel. Läs mer i denna artikel av **Åsa Petersén**, professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri.

Huntingtons sjukdom är en neurodegenerativ sjukdom i gränslandet mellan neurologi, psykiatri och klinisk genetik. Den leder till för tidig död och det finns ingen sjukdomsuppbromsande behandling. Huntingtons sjukdom är orsakad av en CAG-expansion i huntingtongen som nedärvs autosomalt dominant med full penetrans, det vill säga risken är 50 procent att ha ärvt mutationen för varje barn till en sjuk förälder och förekomst av mutationen leder alltid till sjukdom. Prevalensen beräknas till 1 på 10.000 med cirka 1.000 personer i Sverige som har diagnosen i dag. Det pågår och planeras internationella kliniska prövningar för att minska det sjukdomsframkallande proteinet huntingtin i patienter med Huntingtons sjukdom.¹

Potentialen kan vara stor för dessa framtidens behandlingar men utmaningarna är samtidigt många. Huntingtinproteinet finns i alla kroppens celler och är viktigt i sin vanliga form redan embryonalt. Det är tydligt att det saknas svar på grundläggande frågor om hur och när sjukdomen verkligen uppkommer och vilka hjärnregioner som är av betydelse för utvecklingen

av olika symtom och därmed var och när man behöver minska huntingtinproteinet för att få en meningsfull effekt. Min forskning syftar till att ge svar på en del av dessa viktiga frågor.

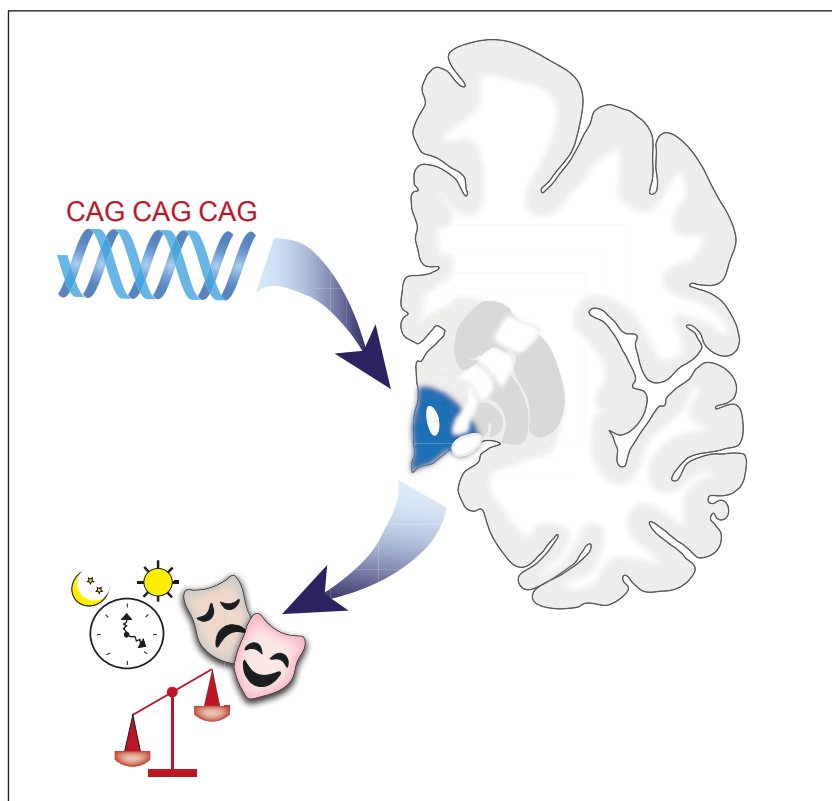
DIAGNOS AV HUNTINGTONS SJUKDOM

Den kliniska diagnosen Huntingtons sjukdom ställs i typfallet när en individ uppvisar tydliga motoriska symtom som chorea (ofrivilliga rörelser) i kombination med ett positivt gentest. Ofta är personen då mellan 30–50 år men stora variationer kan förekomma beroende på bland annat längden av CAG-repetitionen och andra bidragande genetiska faktorer. Flera stora observationsstudier av individer som bär på den sjukdomsframkallande genen har visat att tidpunkten för diagnos baserad på motoriska symtom har föregåtts av 10–20 år av progredierande förändringar i basala ganglierna och vitsubstans samt kognitiva och psykiatriska symtom. Nervcellsdisfunktion och atrofi av striatum i basala ganglierna kopplas ihop med de typiska motoriska symtomen och förändringar i cerebrala kortext är associerade till utvecklingen av kognitiv svikt. Den

”Huntingtinproteinet finns i alla kroppens celler och är viktigt i sin vanliga form redan embryonalt.”

A person is shown in silhouette, sitting cross-legged in the center of a glowing, swirling tunnel. The tunnel's walls are composed of concentric, swirling bands of light, transitioning from a bright yellow-orange at the center to a deep teal and blue towards the edges. The overall effect is one of a vortex or a deep, ethereal space.

Huntingtons sjukdom påverkar även hypotalamus



Figur 1. Illustration av den övergripande hypotesen att muterat huntingtin uttryckt från den sjukdomsframkallande huntingtongen leder till patologi i hypothalamus som ger upphov till icke-motoriska symtom som psykiatriska symtom, sömnstörning och förändrad metabolism vid Huntingtons sjukdom. Bild av Dr. Sanaz Gabery, postdoktor i Peterséns grupp finansierad av Hjärnfonden.

kognitiva svikten karakteriseras av exekutiv dysfunktion med påverkad uppmärksamhet, försämrad organisationsförmåga och minskad mental flexibilitet. De psykiatriska symtomen kan vara många. Vanligast är irritabilitet, apati, depression och ångest. Orsaken till utvecklingen av psykiatriska symtom är inte klarlagd. Andra symtom som uppkommer tidigt i sjukdomsförloppet är förändringar av dygnsrytm och sömnstörning. Det finns också en påverkan på patienternas metabolism med vikt-nedgång i senare stadier medan ett högre BMI vid diagnos är associerat till ett mer långsamt sjukdomsförlopp. Då psykiatriska symtom, sömnstörning och påverkan på metabolism är aspekter av sjukdomen som är tidiga och/eller påverkar sjukdomsförloppet är det viktigt att förstå de underliggande neurobiologiska mekanismerna för att identifiera nya angreppspunkter för behandling och/eller var man bör minska huntingtinprotein.

Hypothalamus är ett hjärnområde som just är viktigt för regleringen av

sömn, metabolism och känsloläge. De projekt som jag driver i min forskargrupp på Lunds universitet är baserat på hypotesen att förändringar i hypothalamus sker tidigt och är viktiga för utvecklingen av psykiatriska symtom, sömnstörning och metabol störning [Figur 1]. I en rad studier av magnetkameraundersökningar av individer med huntingtongen, post mortem-analyser av hypothalamusvävnad från avlidna huntingtonpatienter och genom olika genetiska manipulationer av djurmodeller för sjukdomen har vi kunnat visa att det finns betydande förändringar i hypothalamus vid Huntingtons sjukdom.

MINSKAD TILLVERKNING AV NEUROPEPTIDER

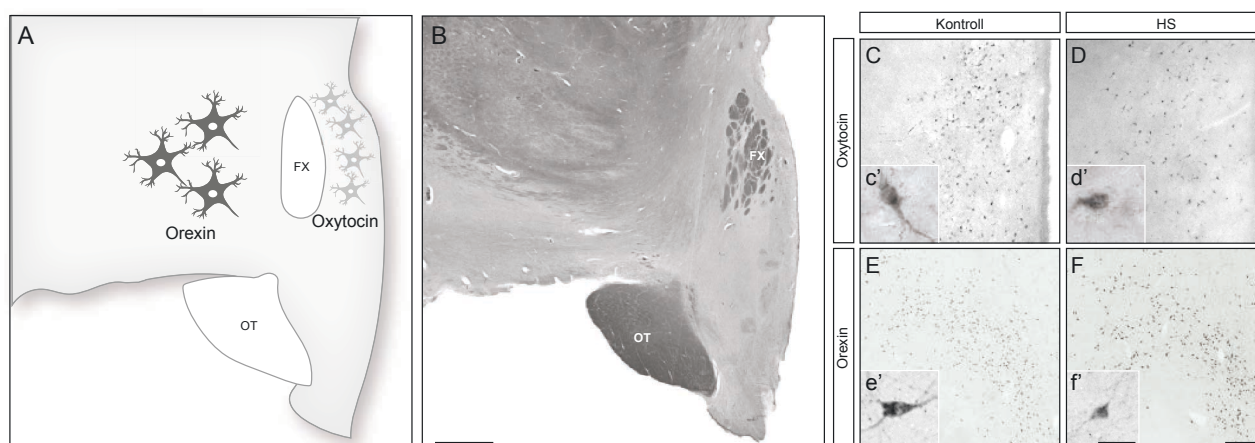
I laboratoriet studerar vi hypothalamusvävnad från avlidna huntingtonpatienter. Vi har identifierat ny patologi i detta område med både mindre antal nervceller och minskad tillverkning av viktiga neuropeptider som orexin (hypocretin), oxytocin och vasopressin [Figur 2].^{2,5} Dessa neuropeptider är viktiga i

regleringen av belöningssystem, social kognition och känsloläge.^{6,7} Orexin och oxytocin tillverkas specifikt i hypothalamus och bildar sedan nätverk med bland annat basala ganglierna och närliggande system. Hur man kan påverka dessa system för att utveckla behandlingar mot en rad olika neuropsykiatriska symtom är ett spännande internationellt forskningsfält där Huntingtons sjukdom ingår. En klinisk prövning med vasopressinsystemet som mål pågår i Nordamerika för att minska irritabilitet vid Huntingtons sjukdom (clinicaltrials.gov).

Vi har också visat att genuttrycket av metabola reglerare i det omtalade sirtuinsystemet är påverkade i hypothalamus vid Huntingtons sjukdom.⁸ Sirtuiner är intracellulära reglerare av genuttryck och ämnesomsättning. De tros spela en viktig men omtvistad roll vid åldrande och har studerats vid en rad neurodegenerativa sjukdomar liksom vid diabetes och fetma. Sammantaget finns neuropatologi vid Huntingtons sjukdom inte bara i striatum och cerebrala kortex vilket man länge trott utan även i hypothalamus. En nyckelfråga i forskningen kring Huntingtons sjukdom har länge också varit varför vissa celler är särskilt känsliga för det muterade huntingtin (det uttrycks ju i alla celler) och det är möjligt att det finns gemensamma nämnare mellan de känsliga nervcellerna i de angripna områdena som nu studeras vidare.

EXPERIMENTELLA DJURMODELLER

Det finns en rad olika experimentella djurmodeller som har betydelse för forskningen kring Huntingtons sjukdom. Då den genetiska förändringen är känd för Huntingtons sjukdom kan man på olika sätt generera djurmodeller som bär på den humana sjukdomsframkallande huntingtongen. Vi har visat att en av dessa transgena möss, kallad BACHD-musen, uppvisar psykiatriska symtom som depressions- och ångestlikt beteende samt dygnsrytmsstörning och metabola förändringar innan de uppvisar en motorisk påverkan. I vårt laboratorium har vi också använt oss av stereotaktiska hjärninjektioner av så kallade virusbärare som man kan få att leverera gener till specifika hjärnområden eller



Figur 2. Illustration av hypothalamus med kärnorna där nervceller med orexin och oxytocin uttrycks (A) bredvid ett infärgat hjärnsnitt av hypothalamus (B). Vid Huntingtons sjukdom ses minskade antal orexin- (C, D) och oxytocin- (E, F) nervceller i hypothalamus jämfört med ålders- och könsmatchade kontroller (data publicerad i referens 4). Postmortem-material kommer från Victorian Brain Bank Network och the Sydney Brain Bank at Neuroscience Research, Australia. FX: fornix, OT: optical tract. Scale bars B: 2 mm, F: 250 μ m, f': 25 μ m. Bild av Dr. Sanaz Gabery, postdoktor i Peterséns grupp finansierad av Hjärnfonden.

celler. Genom att på så vis stänga av huntingtongen specifikt i hypothalamus på BACHD-musen har vi kunnat visa att de inte längre utvecklar depressionslikt beteende eller metabol störning. I spegelexperiment där vi istället får bara hypothalamus att tillverka den muterade huntingtongen kan vi visa att hypothalamusförändringarna är en direkt effekt av muterat huntingtin i detta område och att det leder till metabola störningar. Pågående studier har som syfte att identifiera vilka specifika nervcellsbanor i hypothalamus som är kritiska för utvecklingen av tidiga förändringar vid Huntingtons sjukdom och hur modulering av dessa kan påverka sjukdomsförloppet och minska icke-motoriska symptom.

HUNTINGTONCENTRUM I LUND

Det är spännande tider för forskningen kring Huntingtons sjukdom. Samtidigt pågår utveckling av den kliniska behandlingen och omhändertagandet av patienter för Huntingtons sjukdom både i Sverige och internationellt. I Lund har det nyligen bildats ett Huntingtoncentrum, ett samarbete mellan den medicinska fakulteten vid Lunds universitet och Region Skåne för att just både utveckla vården och föra forskning och klinisk verksamhet närmare varandra (<http://huntingtoncentrum.se/>).

Här arbetar vi i ett multiprofessionellt team inom de medicinska specialiteterna neurologi, psykiatri och klinisk genetik med att erbjuda den informa-

tion, stöd och symtomatiska behandling som ger stor lindring och tröst i dag för de familjer som drabbas av sjukdomen.



ÅSA PETERSÉN

Professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri, Ansvarig för Huntingtonteamet på Neurologiska kliniken, SUS, Lund och Huntingtoncentrum på Lunds universitet och Region Skåne
asa.petersen@med.lu.se

Foto: KENNET RUONA, Lunds universitet.

REFERENSER:

1. Caron NS, Dorsey ER, Hayden MR. Therapeutic approaches to Huntington disease: from the bench to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Oct;17(10):729-750.
2. Soneson C, Fontes M, Zhou Y, Denisov V, Paulsen JS, Kirik D, Petersén A; Huntington Study Group PREDICT-HD investigators. Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol Dis.* 2010 Dec;40(3):531-43.
3. Petersén A, Gil J, Maat-Schieman ML, Björkqvist M, Tanila H, Araújo IM, Smith R, Popovic N, Wierup N, Norlén P, Li JY, Roos RA, Sundler F, Mulder H, Brundin P. Orexin loss in Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2005 Jan 1;14(1):39-47.
4. Gabery S, Murphy K, Schultz K, Loy CT, McCusker E, Kirik D, Halliday G, Petersén A. Changes in key hypothalamic neuropeptide populations in Huntington disease revealed by neuropathological analyses. *Acta Neuropathol.* 2010 Dec;120(6):777-88. doi: 10.1007/s00401-010-0742-6.

5. Gabery S, Halliday G, Kirik D, Englund E, Petersén Å. Selective loss of oxytocin and vasopressin in the hypothalamus in early Huntington disease: a case study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015 Oct;41(6):843-8. doi: 10.1111/nan.12236.

6. Nevárez N, de Lecea L. Recent advances in understanding the roles of hypocretin/orexin in arousal, affect, and motivation. *1000Res.* 2018 Sep 6;7. pii: F1000 Faculty Rev-1421. doi: 10.12688/f1000research.15097.1. eCollection 2018.

7. Xiao L, Priest MF, Nasenbeny J, Lu T, Kozorovitskiy Y. Biased Oxytocinergic Modulation of Midbrain Dopamine Systems. *Neuron.* 2017 Jul 19;95(2):368-384.e5.

8. Baldo B, Gabery S, Soylu-Kucharz R, Cheong RY, Henningsen JB, Englund E, McLean C, Kirik D, Halliday G, Petersén Å. SIRT1 is increased in affected brain regions and hypothalamic metabolic pathways are altered in Huntington disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018 Jul 18. doi: 10.1111/nan.12514. [Epub ahead of print]

9. Hult Lundh S, Nilsson N, Soylu R, Kirik D, Petersén Å. Hypothalamic expression of mutant huntingtin contributes to the development of depressive-like behavior in the BAC transgenic mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2013 Sep 1;22(17):3485-97.

10. Hult S, Soylu R, Björklund T, Belgardt BF, Mauer J, Brüning JC, Kirik D, Petersén Å. Mutant huntingtin causes metabolic imbalance by disruption of hypothalamic neurocircuits. *Cell Metab.* 2011 Apr 6;13(4):428-439.

Forskningen stöds av anslag från Vetenskapsrådet, Hjärnfonden och ALF Region Skåne.