

Wiadomości naukowe o chorobie Huntingtona. Prosty językiem. Napisane przez naukowców. Dla globalnej społeczności HD.

## O ludziach i myszach: zwierzęta w badaniach choroby Huntingtona



Zwierzęce modele choroby Huntingtona: co mówią o chorobie i jak mogą przyczynić się do powstania nowych metod leczenia

Napisany przez Joseph Ochoaba styczeń 27, 2013

Zredagowany przez Dr Ed Wild; Przetłumaczony przez Arkadiusz Szatkowski

Po raz pierwszy opublikowany listopad 29, 2012

---

*Jesteś bardziej podobny do myszy niż sądzisz! Dzisiaj, naukowcy mogą badać HD na zwierzęcych 'modelach': myszy, much, owiec i innych. Ale w jaki sposób modele pomagają nam zrozumieć HD i sposób jego leczenia - i jakie są pułapki polegania na zwierzęcych modelach?*

## Co wąsy i ogony mogą powiedzieć nam o chorobie Huntingtona?

Wiele z tego, co wiadomo o HD można przypisać odkryciom naukowym z badań na zwierzętach. Jednak budowanie modeli ludzkich chorób to dla naukowców trudne zadanie. 'Modelami zwierzęcymi' nazywamy zwierzęta zmodyfikowane genetycznie tak, by miały zmutowany gen wywołujący objawy ludzkiej choroby. Modele doprowadziły do wielu ważnych odkryć w dziedzinie nauki i były bardzo przydatne w obserwacji ludzkich chorób na mniejszą skalę.

Modele zwierzęce mogą dać nam o chorobie wiele informacji, których odkrycie przy badaniu jedynie ludzi byłoby niemożliwe lub bardzo długotrwałe. Wszystkie badania medyczne prowadzone na zwierzętach podlegają bardzo rygorystycznym zasadom, chodzi o zapewnienie odpowiednich standardów w zakresie dobrostanu i minimalizacji cierpienia.

Zaskoczyć może różnorodność gatunków zwierząt pomagających badać HD. Wiele zwierząt jest zaskakująco podobnych do ludzi, mają te same organy, które wykonują te same funkcje w taki sam sposób. Co ciekawe, prawie 90% leków przeznaczonych dla zwierząt to te same, lub bardzo zbliżone do tych, przeznaczonych do leczenia ludzi. Kolejną zaletą modeli zwierzęcych jest duża ilość badanych



Różne gatunki zwierząt zmodyfikowano genetycznie, by przypominały pacjentów z chorobą Huntingtona, mowa o myszach, owcach, świniach i małpach. Większe mózgi to bardziej dokładne modele, ale wiążą się z problemami praktycznymi, finansowymi i etycznymi.

jednocześnie osobników. Naukowcy nie mogą przeprowadzać eksperymentów na jednym tylko zwierzęciu czy człowieku, bezpieczniej jest przetestować środek leczniczy na dużej liczbie zwierząt, niż ludzi.

## Skąd choroba Huntingtona u zwierząt?

Pomimo podobieństwa do ludzi, zwierzęta same z siebie nie zapadają na chorobę Huntingtona. Postępy w genetyce umożliwiły tworzenie 'transgenicznych' zwierząt, z wstawionym do DNA zmutowanym genem choroby, który powoduje chorobę o cechach ludzkiego HD.

Zmutowane geny wstawia się przy pomocy **technologii rekombinacji DNA** - techniki przypominającej układanie puzzli, w której poszczególne elementy to w rzeczywistości fragmenty DNA. Poskładane w ten sposób DNA po wstrzyknięciu zwierzętom zmienia ich komórki w 'fabryki' produkujące nietypowe białka. W przypadku HD zwierzęta wytwarzają zmutowaną huntingtynę, białko charakterystyczne dla tej choroby. Naukowcy mogą tworzyć modele HD, które następnie mogą badać.

Niektóre aspekty HD naukowcy mogą również badać na sztucznych obrażeniach, wywoływanych wstrzykiwaniem toksyn lub przeprowadzaniem na zwierzętach operacji, które uszkadzają poszczególne obszary mózgu, ulegające uszkodzeniu w HD (jak prążkowie), i powodują zaburzenia ruchowe obserwowane u pacjentów. To pomaga naukowcom zrozumieć, co dzieje się na początku choroby, kiedy to pewne obszary mózgu zaczynają się kurczyć, ale w porównaniu do manipulacji genetycznych to znacznie mniej dokładny sposób modelowania choroby.

## Nie zapominajmy o malutkich

Nie wszystkie wykorzystywane modele to zwierzęta futerkowe. Badając HD, możemy zacząć od najniższego poziomu - mikroskopijnego! Z powodzeniem stosuje się modele komórek, np. drożdży, i mniej skomplikowanych zwierząt, jak muszki owocowe. Na przykład DNA much jest zgodne z ludzkim w przynajmniej 50%.

Prostsze modele pozwalają szybciej testować teorie i leki na wczesnym etapie badań. Jednakże, nie mówią wszystkiego. Dlatego musimy piąć się po drabinie królestwa zwierząt.

Większość badań nad chorobami wykorzystuje myszy, z wielu powodów, między innymi dostępności, niskich kosztów i stosunkowo prostych genetycznych modyfikacji. Mamy wiele wspólnych genów z futrzanymi przyjaciółmi - około 99% ludzkich genów ma swój mysi odpowiednik.

Jeden z pierwszych opracowanych dla HD mysich modeli nazwano **R6/2**. Myszy z tego modelu mają niewielką część genu HD i rozwijają objawy HD w ciągu tygodnia od urodzenia, przegrywając z chorobą po 4-5 miesiącach. Normalna długość życia myszy to 2 lata! Chociaż taki model przyspiesza badania, to z drugiej strony wprowadza kolejną różnicę - u

” Naprawdę nie ma 'myszy chorej na Huntingtona' - ale czasem się tak o nich mówi ”

większości pacjentów HD choroba zaczyna się w późnym wieku.

W celu zbliżenia się do ludzkiej choroby opracowano inny typ myszy. Są to tak zwane myszy 'knock-in'. Tutaj naukowcy mogą zastąpić (lub 'wbić') określone regiony genu HD ich ludzkimi wersjami. W przypadku HD, to niezwykle długi odcinek 'powtórzeń CAG' w DNA, będący przyczyną HD u ludzi.

Myszy knock-in mają łagodniejsze objawy, które postępują powoli, ale ich genetyczne podobieństwo do pacjentów HD sprawia, że są cennym narzędziem do zrozumienia wczesnych zmian spowodowanych przez mutację.

Inne modele gryzoni to myszy **YAC** i **BAC**, które mają dodatkowe grudki komórek DNA, które nakazują komórkom produkcję całego ludzkiego białka huntingtyny. A teraz mamy również modele HD na szczurach. Każdy model może dać nam dodatkowe informacje, dopóki mamy na uwadze cechy gatunku i poszczególne genetyczne manipulacje.

## Poznać ograniczenia

Pomimo przydatności w badaniach skuteczności leków, między zwierzętami i ludźmi istnieje wiele różnic, które mogą sprawy komplikować. Na przykład, mózgi myszy HD zmieniają się inaczej niż ludzkie. W mózgach myszy generalnie nie widać obumierania neuronów, a jeśli już to dopiero w zaawansowanym stadium choroby. To przeciwieństwo ludzkiego HD, w którym wiele neuronów z kluczowych obszarów mózgu obumiera jeszcze przed wystąpieniem objawów.

Inną kwestią jest to, że te mniejsze modele nie całkowicie naśladują objawy HD ludzi. Na przykład, u pacjentów HD obserwujemy 'pląsawicę', mimowolne ruchy przypominające taniec, u zwierząt nie. Naukowcy muszą wymyślać sprytny sposób mierzenia problemów ruchowych zwierząt, np. jak zwierzęta radzą sobie na obracającej się powierzchni. Myszy z mutacją HD spadają szybciej, co wskazuje, że mają problemy ruchowe, nawet jeśli nie widać pląsów. Naukowcy mogą wykorzystywać tego rodzaju testy i 'zagadki' podczas obserwacji zachowania i myślenia zwierząt.

Różnice pokazują coś bardzo ważnego, co często pomijamy: naprawdę nie ma 'myszy chorej na Huntingtona'. Jedne modele są bardziej dopasowane niż inne, ale żaden nie jest doskonały. Jedynym 'doskonałym' modelem jest prawdziwy człowiek z mutacją HD.

Z powodu wad modeli zwierzęcych nie jest niczym zaskakującym, że większość leków działających na myszy **nie działa** podczas badania na ludziach. Stosunkowo prosto jest wstrzyknąć leki do mniejszych mózgów różnych zwierząt, np. mysich. Dlatego rodziny HD słyszą często o jakichś obiecujących terapiach, które mogą nigdy nie zadziałać u ludzi. Chociaż leczenie może dobrze działać na myszy laboratoryjne, dostarczenie leków do większych ludzkich mózgów jest szczególnym problemem leczenia HD.

Co mogą zrobić naukowcy w obliczu problemów z myszami? Jedną z możliwości lepszego sprawdzenia, czy lek będzie działał u ludzi, jest sięgnięcie po większe zwierzęta, jak owce, świnię i małpy, które mogą lepiej naśladować ludzkie HD.

## Dlaczego akurat owca?

Owce mają duże mózgi i są zaskakująco mądre!, W nadziei na badanie przebiegu HD i możliwości leczenia dużych mózgowi naukowcy z Australii, Nowej Zelandii i Wielkiej Brytanii stworzyli genetycznie zmodyfikowane owce. Struktura mózgu i zachowania owiec są bardzo podobne do ludzkich. Na przykład, są ekspresyjne, rozpoznają twarze i mają długą pamięć. To pozwoliło naukowcom opracować testy podobne do tych stosowanych u ludzi. Minusem jest to, że badania owiec są o wiele bardziej czasochłonne niż badania myszy: pierwsza owca z HD urodziła się w 2007, nadal nie ma żadnych widocznych objawów HD!

## Kto założył zoo?

Wykorzystanie ssaków naczelnych rozwiązuje niektóre problemy, Rezusy są fizycznie i genetycznie zbliżone do ludzi. Mózgi małp są bardzo podobne do ludzkich, co czyni małpy bardzo użytecznym modelem, jednocześnie ich wykorzystanie wiąże się z wysokimi kosztami i problemami natury etycznej. Wydają się naśladować niektóre cechy charakterystyczne HD występujące u ludzi, takie jak kurczenie się mózgu i zaburzenia motoryczne podobne do obserwowanych u ludzi.

## Z klatki do łóżka

Mamy nadzieję, że ten przegląd wyjaśnia po co i dlaczego w medycynie wykorzystuje się zwierzęta. Naukowcy uważają, że modele są ważnym krokiem na drodze do stworzenia skutecznych metod leczenia ludzi. Żaden model nie jest idealny, ale budując obraz z informacji zebranych w różnych modelach choroby Huntingtona możemy dowiedzieć się, które odkrycia i leki najlepiej nadają się do testowania w najważniejszym 'zwierzęcym modelu': wśród ludzi.

---

*Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Aby uzyskać więcej informacji na temat naszej polityki informacyjnej zobacz FAQ...*

---

## Słownik

**BAC** skrót od 'bacterial artificial chromosome' co oznacza sztuczny chromosom bakteryjny



Większość zwierząt a chorobą Huntingtona nie doświadcza mimowolnych ruchów obserwowanych u ludzi. Test wirującego pręta, zwanego 'Rotarod', to jedna z metod pomiaru problemów ruchowych gryzoni.

