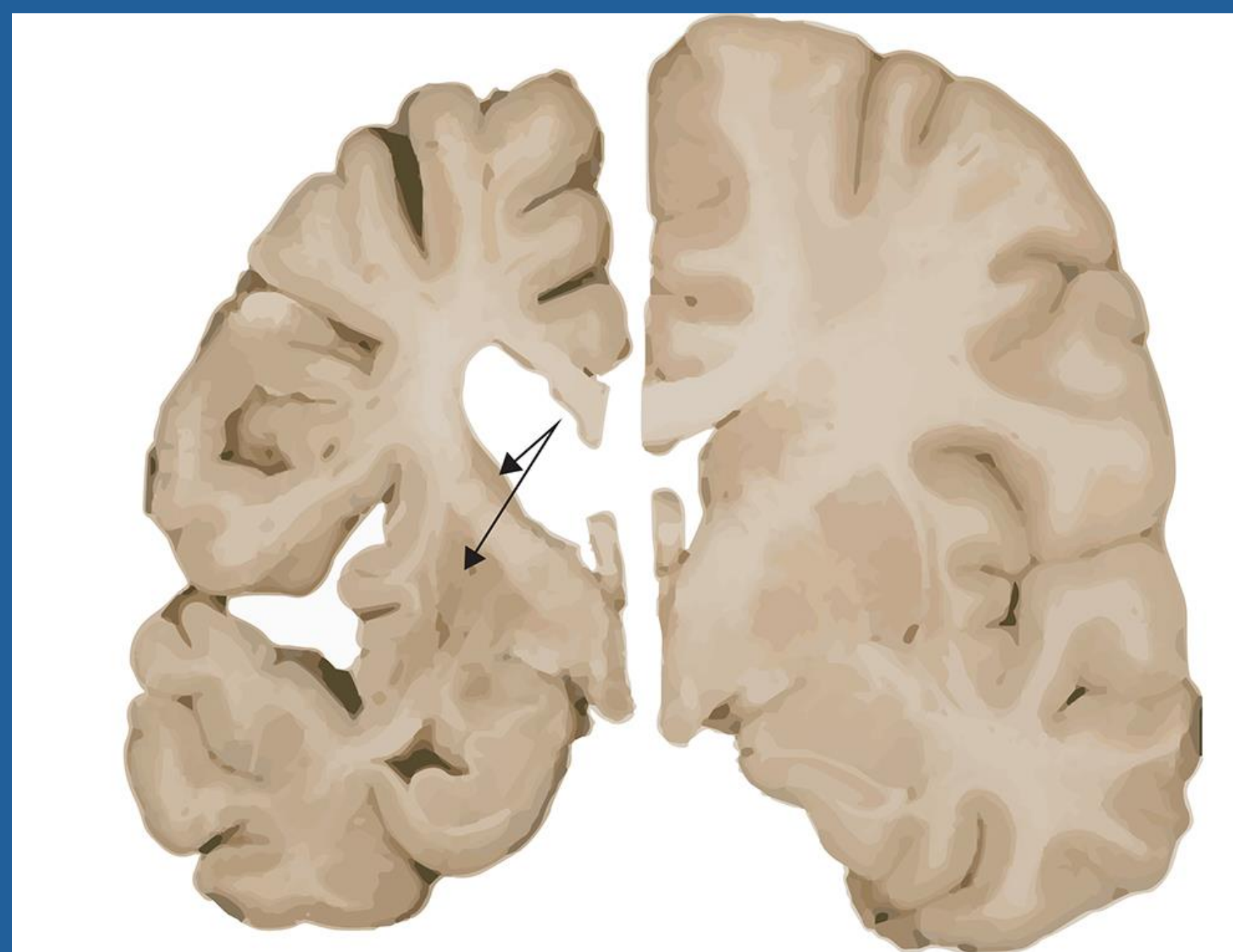


Årsagen til Huntingtons sygdom og dens symptomer

Huntingtons sygdom er en lidelse, som i trin giver patienten værre symptomer. Ofte oplever patienter ufrivillige danse-lignende bevægelser (chorea), som forårsages af forhøjet dopaminniveau, emotionelle forstyrrelser og nedsat kognition. I senere stadier får patienter sværere ved at bevæge sig og får dermed langsomme bevægelser (bradykinesi), hvilket skyldes et fald i dopaminniveauet. Dopaminforstyrrelserne skyldes, at striatum i hjernen langsomt nedbrydes (figur 1), hvilket betyder, at dopaminreguleringen hæmmes. Senere nedbrydes også andre dele af hjernen, som fører til en mangel på dopamin.

Huntingtons sygdom skyldes en fejl på huntingtin-genet (HTT), hvor flere gentagelser af CAG (som koder for glutamin) øger risikoen for Huntingtons samt forværrer og forhaster sygdomsforløbet. Det gennemsnitlige menneske har 7-36 CAG-gentagelser, mens Hunting-

tons-patienter kan have op til 250. De mange gentagelser betyder, at proteinet bliver ustabil og ikke kan foldes som det skal. Derudover klipper enzymer i nervecellerne CAG-gentagelserne i det muterede protein i småstykker, hvor de har en tendens til at klumpe sammen og tiltrække normale proteiner, hvilket kan være med til at udvikle sygdommen. Der findes i dag kun symptombehandling for Huntingtons sygdom.



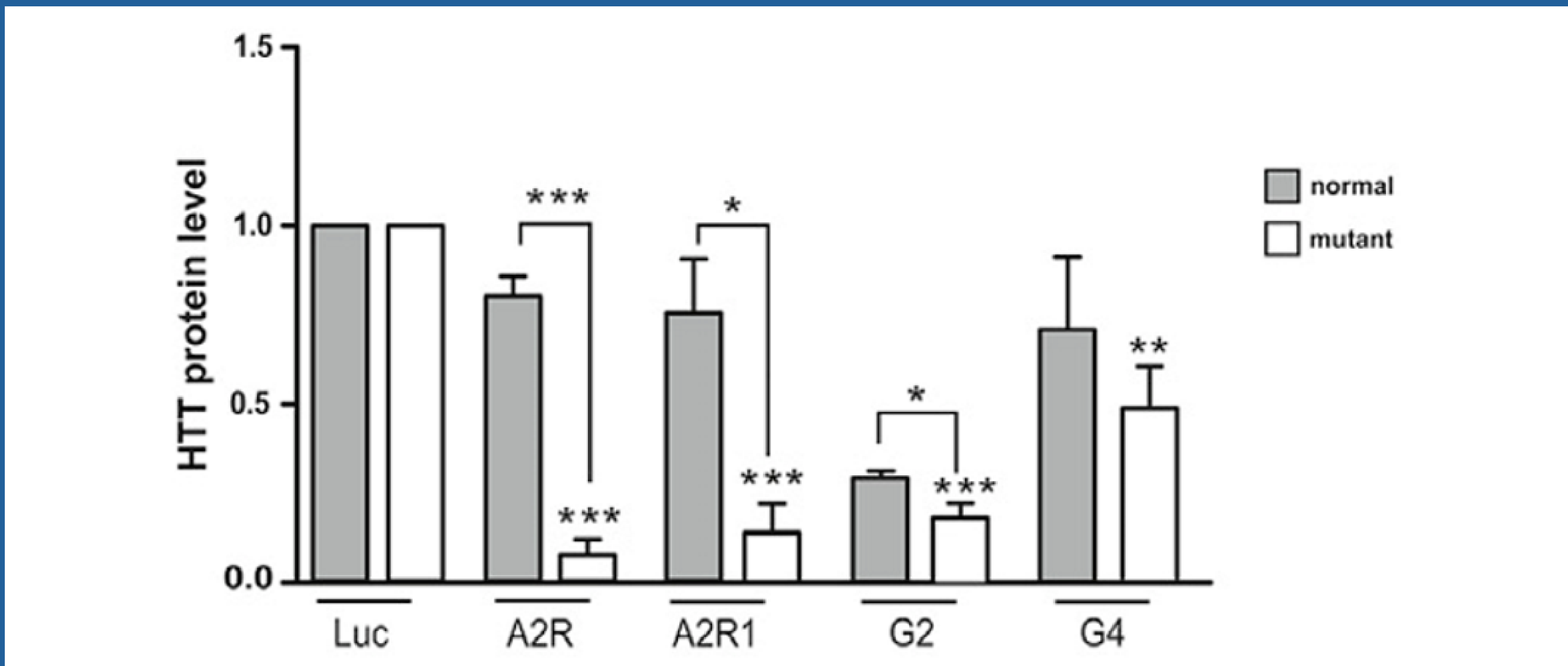
Huntington Disease Brain Normal Brain
Figur 1. Sammenligning mellem Huntingtons nedbrydning af hjernen og normal hjerne. (1)

Mulig behandling med siRNA

Nylige undersøgelser tyder på en fremtidig behandling for Huntingtons sygdom og andre polyglutaminsygdomme (polyQ). Denne behandling bruger silencer-RNA (siRNA), som er rettet mod den muterede huntingtin-allel og medfører, at det muterede RNA bliver nedbrudt før dets translation til protein. En af mulighederne er stoffet A2R, som in vitro er vist til selektivt at hæmme produktionen af muteret HTT uden væsentligt at påvirke ikke-muteret HTT (figur 2). A2R binder sig til CAG-gentagelserne. Jo flere CAG-gentagelser, des mere effektiv er den. Ved at stoppe produktionen af det muterede HTT-protein, forhindrer man ophobningen af proteinfragmenter og dermed videreudviklingen af sygdommen.

A2R produceres af short hairpin-A2R (shA2R) i målcellen, men problemet ligger i at transportere shA2R over blod-hjernebarrieren, da den skal virke i hjernen. Én mulighed for at få shA2R til sine målceller er gennem brugen af virale vektorer som transportører. Det er nødvendigt med en målrettet viral vektor, som først og fremmest påvirker de relevante områder i hjernen. Det er derfor relevant at

benytte AI til at bestemme strukturer for mulige overfladeproteiner på de virale vektorer, som kan trænge igennem blodhjerne-barrieren og ind i de specifikke neuroner.



Figur 2. Plot over forskellige siRNA’ers effektivitet på HTT-mRNA fra in vitro forsøg, målt på mængde af muteret og ikke-muteret HTT-protein. (2)

Test af A2R på forsøgsdyr

Huntingtons sygdom har mange karakteristiske adfærdsmæssige symptomer, hvilket kan gøre det let at genkende symptomerne i forsøgsdyr. Det kunne for eksempel være ændringer i aktivitetsniveauet (enten ufrivillige eller langsomme bevægelser) eller øget aggressivitet og depression (på grund af Huntingtons emotionelle forstyrrelser). AI-assisteret *tracking* udgør et brugbart værktøj i forbindelse med sådanne observationer, da man kan observere adfærd i rotter med både få og mange CAG-gentagelser. Dermed kan man se udviklingen af adfærden over længere perioder, hvilket muliggøres, da AI-observation er billigere end menneskelig observation. Her følger flere overvejelser:

Fordele	Udfordringer
- AI er mere objektiv end mennesker - Billigt, da AI-modellen allerede findes - AI kan lave flere observationer, så man kan undersøge og sammenligne flere adfærdsmæssige parametre - Nemmere at opskalere forsøget til flere rotter for mere signifikante resultater.	- Dissekering af hjernen vil stadig være nødvendigt - Større risiko for dårlig dyrevelfærd, da mennesker ikke er tilstede og opmærksomme på deres forhold.

Klinisk forsøg

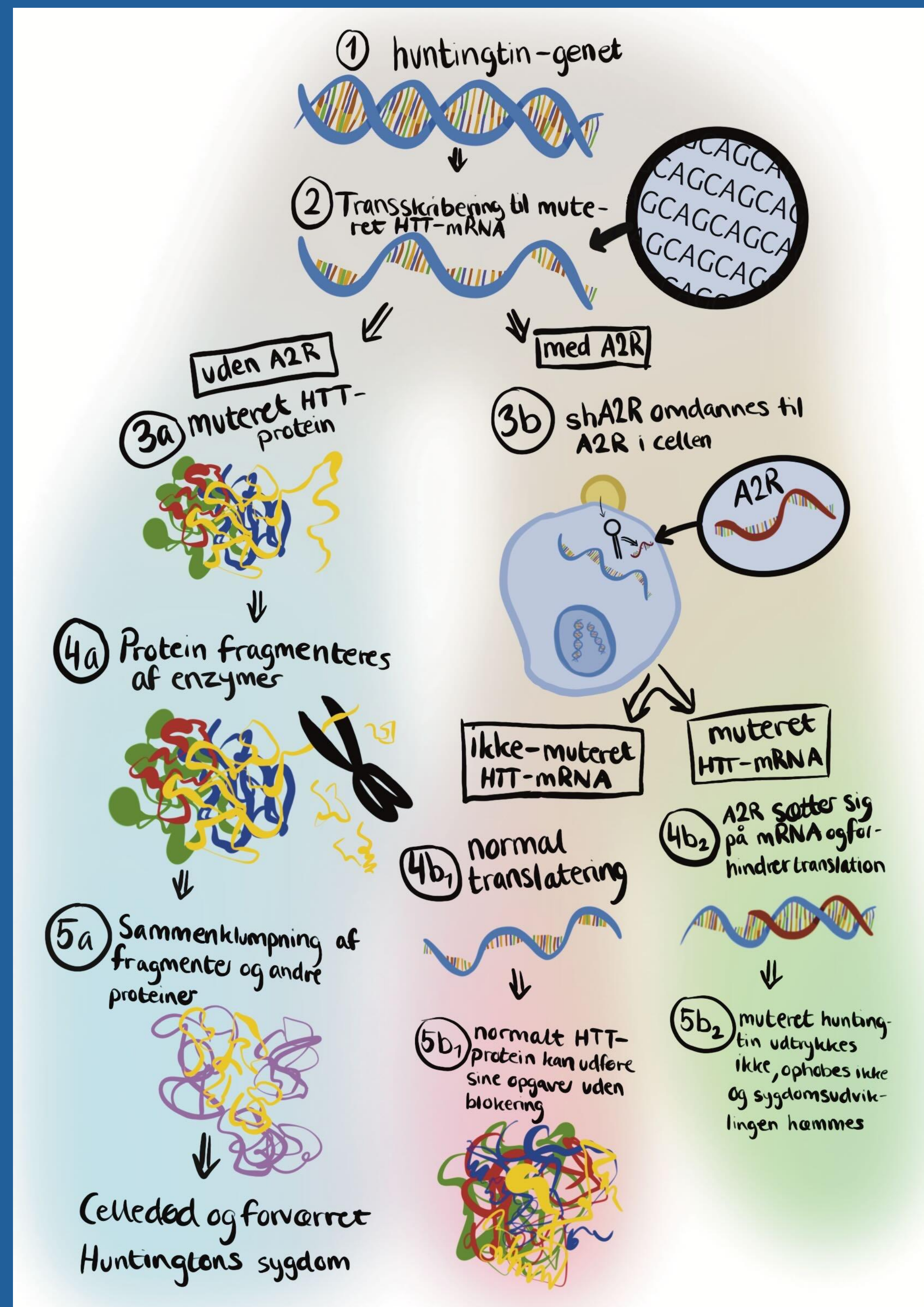
For at bestemme effektiviteten af A2R som medicin, må man udføre et klinisk forsøg, hvilket kunne realiseres på følgende måde. Først undersøges medikamentet for bivirkninger på raske kontrolpersoner (fase I) for at sikre den overordnede sikkerhed. Herefter undersøges den foreløbige effekt af medikamentet på Huntingtons-patienter (fase II). Patienterne opdeles i tre grupper: en kontrolgruppe, som ved de ikke får medicin, en placebogruppe, som skal frasortere placebovirkningen, og en gruppe af patienter, som får medikamentet. Månedlige spørgeskemaer vedrørende symptomer udsendes og der afholdes en fysisk test hvert kvartal, der undersøger patienters

bevægelighed, deres koncentration af muteret HTT i kroppen og scanner hjernen for nedbrydning af især striatum. AI kan herefter analysere datasæt fra både spørgeskemaer og de fysiske test og dermed sammenfatte medikamentets effektivitet på de individuelle patienter. Hertil inddrages desuden information om patienternes generelle sygdomshistorik, familiens historik med Huntingtons og antallet af CAG-gentagelser. Pointen er at bestemme, hvem medikamentet er effektivt for – hvis det altså har en effekt. Enhver sådan dataindsamling bør holdes anonymt i det omfang det er muligt. Derudover bør man også overveje, hvornår en patient ikke længere er i stand til at give samtykke til videre deltagelse i forsøget grundet sygdommens udvikling.

Formidling af A2R’s mekanisme

Vi har fremstillet en oversigt over mekanismen som A2R følger for at behandle Huntingtons. Dette er gjort uden brug af generative AI-modeller, da den søgte præcision og kompleksitet i figuren er udover en AI’s evne. AI ville særligt have svært ved at producere forståelig tekst på billedet og tegne de meget specifikke figurer, som vi eftersøgte. Vores figur (figur 3) forestiller både den normale mekanisme ved Huntingtons sygdom uden behandling, som leder til sammenklumpning af proteiner (5a), og hvordan man gennem behandling med

A2R kan hæmme det muterede HTT-mRNA (4b₂), mens ikke-muterede HTT-mRNA efterlades. Dette forventes at lede til, at sygdomsudviklingen hæmmes, hvilket kan lede til længere og bedre liv for patienter med Huntingtons sygdom.



Kilder:
Cepeda, C., Murphy, K. P., Parent, M., & Levine, M. S. (24. april 2015). The Role of Dopamine in Huntington's Disease. *Prog Brain Res*.

(2) Kotowska-Zimmer, A., Ostrowska, Y., & Marta, O. (18. december 2019). Universal RNAi Triggers for the Specific Inhibition of Mutant Huntingtin, Atrophin-1, Ataxin-3, and Ataxin-7 Expression. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*.

Popik, P., Cyrano, E., Piotrowska, D., Holuj, M., Golebiowska, J., Mlikowska-Racia, N., . . . Nikiforuk, A. (10. januar 2024). Effects of ketamine on rat social behavior as analyzed by DeepLabCut and SimBA deep learning algorithms. *Frontiers in Pharmacology*.

(1) Al-Dalahmah, O., & Goldman, J. E. (30. marts 2021). Open Access Government. Hentet fra <https://www.openaccessgovernment.org/huntingtons-disease-hd-research/107601/>

Figur 3. Illustration af A2Rs mekanisme