

## Vannkanaler har betydning ved hjerneslag

Forskere ved Universitetet i Oslo arbeider med å utvikle såkalte AQP4-blokkere, som kan ha gunstig effekt dersom de blir gitt de første timene etter et hjerneslag.

I 1992 oppdaget gruppen til Peter Agre i USA det første vannkanalprotein. Det ble senere kalt akvaporin 1 (AQP1). Akvaporiner er membrankanaler som formidler rask og selektiv transport av vann. I 1994 fant Agres gruppe at hjernen inneholder cDNA for et hittil ukjent akvaporin, som senere ble kalt AQP4. Denne oppdagelsen ga nytt håp til forskningen på hjerneødem.

– I 1997 viste vi at AQP4 er selektivt anrikt i gliacellemembraner som ligger an mot hjernens kapillarer. Vi foreslo derfor at akvaporiner i disse membranene formidler vannopptaket i hjernen når et hjerneødem dannes, sier postdoktor Mahmood Amiry-Moghaddam ved Universitetet i Oslo.

– Senere kunne vi vise at den selektive anrikningen av AQP4 i gliamembranene rundt blodkarene skyldes at AQP4 er forankret til disse membranene via  $\alpha$ -syntrofin, som er medlem av dystrofinkomplekset. Mengden av AQP4 rundt kar reduseres med over 90 % i transgene dyr som mangler  $\alpha$ -syntrofin. Dette var et gjennombrudd, siden vi da kunne teste hypotesen om at AQP4 formidler vanninnstrømmingen i hjernen ved hjerneødem. I en eksperimentell modell av hjerneslag kunne vi vise at både infarktstørrelsen og ødemmengden var redusert i disse musene, og vi konkluderte med at AQP4 rundt hjernens kar er hastighetsbegrensende for utvikling av hjerneødem.

Vår nye studie gir oss verdifull informasjon om dynamikken ved ødemutvikling (1). I en dyremodell for hjerneslag kunne vi vise at antall AQP4-molekyler rundt hjernens blodkar gjennomgår store endringer avhengig av avstanden til infarktkjernen og



Postdoktor Mahmood Amiry-Moghaddam og forskerlinjestudent Didrik Søli Frydenlund, studiens siste- og førsteforfatter. Foto Gunnar F. Lothe

reperfusjonstid. I det området som er mest direkte rammet, når antall AQP4-molekyler et bunnivå etter 24 timer, mens det i randsonen er en tendens til økning i antall AQP4-molekyler. Disse funnene bidrar til å forklare hvordan et hjerneødem utvikler seg over tid og danner et nødvendig grunnlag for mulig fremtidig terapi basert på medikamentell blokkering av AQP4, sier Amiry-Moghaddam.

### Erlend Hem

erlend.hem@medisin.uio.no  
Tidsskriftet

### Litteratur

1. Frydenlund DS, Bhardwaj A, Otsuka T et al. Temporary loss of perivascular aquaporin-4 in neocortex after transient middle cerebral artery occlusion in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13532–6.

## Hjerneforskning i Oslo

The Oslo School of Neuroanatomy vokste frem ved Anatomisk institutt i 1930-årene.

I dag er miljøet lokalisert ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap, som er et av landets sentre for fremragende forskning. Senteret består av 11 forskergrupper. En av dem er Laboratorium for molekylær nevrovitenskap, som blir ledet av professor Ole Petter Ottersen.

Målsettingen ved dette laboratoriet er

å forstå molekylære mekanismer for celledød og ødemutvikling i sentralnervesystemet, med tanke på utvikling av ny terapi ved hjerneslag og andre akutte og kroniske neurodegenerative lidelser. For forskerne står glutamat og glutamatreseptorer samt akvaporiner sentralt.



www.tidsskriftet.no/  
norskforskning

### Ordforklaringer

**Akvaporiner:** Membrankanaler som formidler rask og selektiv vanntransport. Vanntransporten er passiv og drives i begge retninger av trykkgradienter. I planteceller og mikrober er det over 200 medlemmer av akvaporinfamilien, hos pattedyr er det 13. Peter Agre fikk i 2003 nobelprisen i kjemi for oppdagelsen av det første akvaporinet.

**Dystrofin:** Et cytoskjelettprotein som bl.a. finnes i muskel og hjerne. Det binder aktinfilamentene inne i cellene til basalmembranen utenfor. Mutasjon i dystrofin er årsaken til Duchennes muskeldystrofi.

**$\alpha$ -syntrofin:** Dette er et adapterprotein, medlem av dystrofinkomplekset. Det er ansvarlig for ankring av diverse proteiner, bl.a. AQP4 og en spenningsavhengig natriumkanal i hjerne og skjelettmuskulatur.

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert forskningsresultater i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til [erlend.hem@medisin.uio.no](mailto:erlend.hem@medisin.uio.no)



Artikkelen ble 5.9. 2006 publisert i det prestisjetunge tidsskriftet *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* ([www.pnas.org](http://www.pnas.org)).  
© National Academy of Sciences, USA, 2006