HDBuzz

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Behandeling met melatonine een succes in ZvH model muizen

Melatonine vertraagt het ziektebegin en verhoogt de levensverwachting van ZvH model muizen - kan dit ook bij patiënt

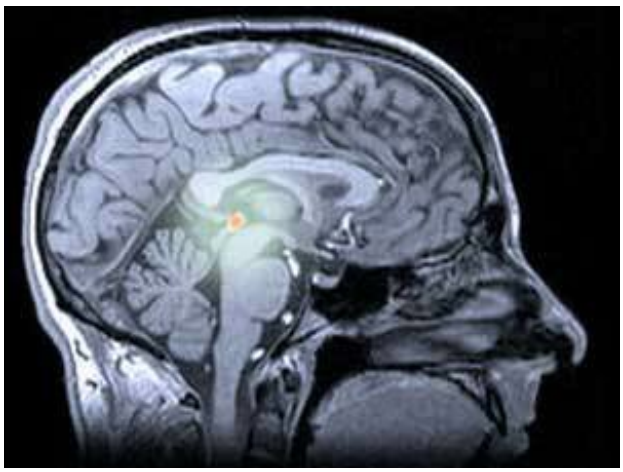
Geschreven door Dr Ed Wild op 22 december 2011
Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx
Origineel gepubliceerd op 31 oktober 2011

Melatonine is een hormoon dat geproduceerd wordt door de pijnappelklier in de hersenen. Het is beschikbaar in tabletvorm en wordt gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen. Nieuw onderzoek suggereert dat het bij ZvH model muizen de ziekte kan vertragen - groot nieuws, maar het betekent niet dat iedereen het nu snel zou moeten gebruiken.

Melatonine en de pijnappelklier

Melatonine is een **hormoon**, een signaalmolecule die door het lichaam wordt aangemaakt en via de bloedbaan verspreid.

Bij mensen en dieren wordt melatonine geproduceerd door de **pijnappelklier**, een enigszins mysterieuze structuur diep in de hersenen. De pijnappelklier wordt soms het “derde oog” genoemd omdat ze bij sommige hagedissen boven op het hoofd gelegen is en schaduwen van overvliegende aanvallers kan waarnemen.



De pijnappelklier ligt diep in de hersenen en is bij de mens de

belangrijkste bron van het hormoon melatonine

Bij mensen is licht en donker ook van belang voor de pijnappelklier en de productie van melatonine. De pijnappelklier ontvangt lichtsignalen via de ogen en laat melatonine vrij als het donker is. Melatonine werkt in op onze slaapcentra en maakt ons suf. Over een langere periode regelen de dagelijkse stijgende en dalende hoeveelheden melatonine ons patroon van slapen en waken en synchroniseert dit met de dag/nacht cyclus.

Hoe werkt melatonine?

Kort samengevat: we weten het niet. Zoals de meeste hormonen is melatonine vrij aanwezig in het bloed totdat het zich kan hechten aan een “receptor” molecule van een cel. Melatonine heeft twee soorten receptoren, **MT1** en **MT2**. Wanneer melatonine zich bindt aan een receptor worden een reeks chemische reacties geactiveerd binnen in de cel waardoor subtiele veranderingen optreden in de activiteit van verschillende genen. Deze veranderende gen-activiteit ligt waarschijnlijk aan de basis van het effect dat melatonine heeft op de slaap.

Meer impact dan op de slaap alleen

Melatonine blijft de wetenschappers verbazen. In tegenstelling tot andere hormonen heeft melatonine - naast het vermogen om MT1 en MT2 receptoren te activeren - nog andere potentieel belangrijke chemische functies. Het is een **antioxidan**t wat betekent dat het schadelijke chemische stoffen kan “opruimen”. Deze stoffen worden geproduceerd door cellen wanneer ze energie halen uit voedingsstoffen.

Omwille van deze eigenschappen suggereert men dat melatonine niet alleen de slaap regelt, maar mogelijk ook gunstige effecten heeft op zaken zoals geheugenfunctie en kanker. Eenduidig bewijs voor deze effecten is echter nog niet beschikbaar.

Melatonine als geneesmiddel

Melatonine wordt in tabletvorm verkocht. In de VS en Canada is het vrij beschikbaar op de markt, in Europa enkel op medisch voorschrift. Het wordt genomen voor het slapengaan om het inslapen te bevorderen. Het is vrij populair bij personen die op onregelmatige uren moeten werken, en als remedie tegen jetlag.

De hoeveelheid melatonine die geproduceerd wordt door de pijnappelklier daalt met het ouder worden. Daarom is in sommige landen melatonine enkel goedgekeurd voor gebruik bij ouderen.

Niet alle melatoninetabletten zijn gelijk. Doseringen variëren en sommige tabletten hebben een “verlengde werking” zodat de melatonine langzaam en gelijkmatig afgegeven wordt. Indien ’s avonds ingenomen wordt door de “verlengde werking” het natuurlijk slaappatroon beter benaderd.

Melatonine en de Ziekte van Huntington

Melatonine wordt nu al door sommige ZvH patiënten ingenomen, en het wint aan populariteit onder Huntington artsen. Slaapstoornissen, vooral een verstoord slaap- en waakpatroon komen bij de ZvH regelmatig voor. Studies hebben aangetoond dat ZvH patiënten ’s nachts minder melatonine produceren dan andere personen van dezelfde leeftijd. Dit is mogelijk een van de redenen waarom Huntington patiënten slaapproblemen hebben en soms geholpen kunnen worden door het nemen van melatonine in de avond.

Beïnvloeding van ziekteverloop en symptomatische behandelingen

Behandelingen die het ziekteverloop beïnvloeden zijn de Heilige Graal voor de ZvH onderzoekers. Geneesmiddelen die het ziekteverloop beïnvloeden beperken de schade die door de genetische mutatie wordt aangericht in de cellen en vertragen of verhinderen het ontstaan van symptomen.

Tegenwoordig wordt melatonine gebruikt bij symptomatische behandelingen, vb. slaapstoornissen. Men veronderstelt echter niet dat melatonine voorkomt dat de zieke geleidelijk achteruit gaat.

> “Melatonine is belangrijk bij het regelen van het 24-uurs slaap-waak ritme, dat vaak verstoord is bij personen met de ZvH.”

Er bestaan allerhande symptoom bestrijdende behandelingen die voor patiënten met de ZvH een enorm verschil kunnen maken. Maar wat we echt willen zijn behandelingen die het ziekteverloop zelf beïnvloeden. Misschien, met wat geluk, vinden wij tussen deze symptoombestrijders dat unieke middel dat ook ingrijpt op het ziekteverloop zelf.

Zou melatonine het ziekteverloop kunnen beïnvloeden?

In 2008 onderzocht een groep wetenschappers onder leiding van Dr. Robert Friedlander van de Universiteit van Pittsburgh, Verenigde Staten, of op de markt beschikbare geneesmiddelen ook bescherming bieden tegen schade aan neuronen. Ze testten meer dan duizend middelen, waarvan slechts twee - waaronder melatonine - leken te voldoen.

Onze cellen hebben mechanismen die actief worden bij dreigend gevaar, vb. grote hitte. Eerst reageren ze hierop met “stressreacties”. In extreme gevallen, wanneer een cel onherstelbaar beschadigd wordt, kan ze zich op een gecontroleerde manier opofferen en zo beschadiging van nabij gelegen cellen voorkomen. Wetenschappers noemen deze nobele daad “geprogrammeerde celdood” of “apoptose”.

In 2008 voegde het team van Friedlander melatonine toe aan cellen met de Huntington mutatie, die in een schoteltje gekweekt waren. De cellen leefden langer en vertoonden minder chemische tekenen van

geprogrammeerde celdood. Dit was een vroege indicatie van een mogelijk invloed van melatonine op het verloop van de ZvH.

Wat is nieuw?

Sinds 2008 tracht Friedlander te doorgronden op welke manier melatonine bescherming biedt aan cellen met de Huntington mutatie. In een nieuwe publicatie in The Journal of Neuroscience beschrijft hij zijn bevindingen.

Friedlander's team voerde een reeks experimenten uit met in het lab gekweekte cellen en stelde vast dat een behandeling met melatonine allerhande verschijnselen veroorzaakte. Zo werd in deze cellen minder actief geprogrammeerde celdood vastgesteld, werd de elektrische activiteit stabieler en werden afvalproducten op een doeltreffender manier verwijderd,

Friedlander stelde zich de vraag of deze effecten veroorzaakt werden doordat melatonine zich hechtte aan de MT1 of MT2 receptoren, ofwel een gevolg waren van de directe chemische impact van de anti-oxidatieve eigenschappen van melatonine.

Wanneer cellen werd opgedragen om geen MT1 receptoren aan te maken verdween het beschermend effect van melatonine. Dit laat vermoeden dat de binding van melatonine aan MT1 belangrijk is. Het verwijderen van de MT2 receptoren had geen invloed op de vastgestelde resultaten en bevestigde dus het belang van MT1.

Vreemd genoeg vond Friedlander minder MT1 receptoren bij cellen met de Huntington mutatie, vooral in stresssituaties. Dit kan tot gevolg hebben dat het voor deze cellen moeilijker is gebruik te maken van het positieve effect van melatonine op ogenblikken dat dit het nuttigst zou zijn. Gelukkig heeft een behandeling met melatonine ook tot gevolg dat het aantal MT1 receptoren aangroeit.

Behandeling met melatonine bij ZvH muizen

De volgende stap was het testen van melatonine bij ZvH model muizen. Friedlander koos voor een muis die R6/2 wordt genoemd. R6/2 muizen worden snel ziek wat handig is indien men de test snel wil laten verlopen. Ze sterven meestal binnen 6 maanden na de geboorte, terwijl een normale muis verscheidene jaren kan leven.

De helft van de muizen kreeg van jongs af dagelijks melatonine injecties toegediend, de andere helft kreeg een placebo. De muizen met melatonine behielden meerdere weken langer de controle over hun bewegingen, ze vertoonden minder hersenverschrompeling, leefden ook ongeveer 20% langer en een aantal chemische markers voor celdood verminderden in aantal.

De behandeling met melatonine leverde geen herstel van de effecten van de Huntington mutatie. De muizen verloren nog steeds gewicht, stierven te vroeg, en klontertjes van het gemuteerd huntingtine bleven aanwezig in de neuronen.

Melatonine is belangrijk bij het regelen van het 24-uurs slaap-waak ritme, dat vaak verstoord is bij personen met de ZvH.

Wat bij mensen?

Het team van Frielander rondde het werk af door te kijken naar het melatonine signaalsysteem in hersenen van overleden patiënten. Deze werden onbaatzuchtig door de ZvH-gemeenschap ter beschikking gesteld.

Ze vonden lagere hoeveelheden MT1 receptoren, vergelijkbaar met wat zij gezien hadden in cellen met de Huntington mutatie. Dit bewijst niet dat melatonine bij de mens effect zou hebben maar het suggereert wel dat de wijzigingen in de cellen weerspiegeld worden in de hersenen van de mens.

Moet ik melatonine innemen?

Door middel van zorgvuldig onderzoek heeft Friedlander's team een stevige zaak opgebouwd ten voordele van de gunstige effecten van melatonine in cellen met de ZvH mutatie. Bij ZvH model muizen werd een stijging van de levensverwachting met 20% vastgesteld, samen met een vertragend effect op de symptomen. Dit zijn bemoedigende resultaten.

Het is nog te vroeg om te stellen dat melatonine een geneesmiddel is dat het ziekteverloop zou beïnvloeden, en het is voorbarig om te besluiten dat personen met de ZvH melatonine zouden moeten innemen om de ziekte te voorkomen of te vertragen.

Melatonine is niet het eerste geneesmiddel waarvan wordt aangetoond dat het een gunstig effect heeft bij de R6/2 muis. Tientallen geneesmiddelen gingen het voor. Tot nu toe echter werd van elk getest middel aangetoond dat het bij mensen niet hetzelfde effect heeft als bij muizen. R6/2-muizen zijn gewoon veel gemakkelijker te behandelen dan mensen.

Proeven bij mensen zijn duur en houden risico's in voor de proefpersonen. Daarom zijn vele wetenschappers van oordeel dat geneesmiddelen eerst in verschillende diermodellen gestest moeten worden, zodat we de beste middelen kunnen kiezen voor proeven bij mensen.

Natuurlijk heeft melatonine het voordeel dat het goedgekeurd is voor menselijk gebruik, wat wil zeggen dat het al aan belangrijke veiligheidstests werd onderworpen. Cruciaal is niettemin dat we geen garantie hebben dat het, wat de ZvH betreft, veilig is of het ziekteverloop vertraagt.

Een ander geneesmiddel dat goed werkte bij ZvH model muizen - minocycline - bleek onlangs niet te werken bij ZvH patiënten. Erger nog, wanneer het getest werd bij motorische neuron aandoeningen (ALS), bleek minocycline de dingen erger te maken. Dit soort onverwachte resultaten toont het belang aan van goed gecontroleerde geneesmiddelenstudies.

Dus melatonine moet verder onderzocht worden in dieren, en een studie met patiënten kan daarna de volgende stap zijn.

Ondertussen is melatonine al in gebruik voor behandeling van de slaapsymptomen van de ZvH. Hier bestaan echter meerdere geneesmiddelen voor. De testresultaten van melatonine bij ZvH model muizen kunnen een rol spelen bij de keuze van het te gebruiken middel.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te melden. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangensconflicten, zie FAQ…

Verklarende woordenlijst

Pijnappelklier Een klier in de hersenen die het melatonine hormoon produceert

Melatonine Een hormoon dat wordt gemaakt in de pijnappelklier, belangrijk voor het regelen van de slaap

Receptor een molecule aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

apoptose Een vorm van celdood waarbij de cel gebruik maakt van gespecialiseerde signalen om zichzelf te doden.

placebo Een placebo is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

neuron hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

R6/2 Een muismodel voor de ZvH. R6/2 muizen zijn genetisch veranderd met een abnormaal gen zodat zij een schadelijk fragment van het huntingtine eiwit produceren

© HDBuzz 2011-2015. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 3 oktober 2015 — Gedownload van http://nl.hdbuzz.net/057