HDBuzz

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

Ongelofelijk! GM1, schapen en de ziekte van Huntington

ZvH onderzoekers en schapenboeren werken samen aan een hersenvet genaamd GM1 maar klinische proeven zijn nog ver af

Geschreven door Leora Fox op 26 augustus 2015
Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Gerda De Coster
Origineel gepubliceerd op 28 juli 2015

Er is veel onderzoek nodig om te beslissen of een nieuwe behandeling klaar is om te testen bij mensen. Een paar jaar geleden hebben we gemeld dat een bepaald 'hersenvet' GM1 genaamd, verminderd is in de ZvH en dat substitutietherapie potentie had in muizen. Ondanks geruchten die je misschien gehoord hebt, is GM1 nog niet klaar om te testen bij mensen. Maar als het preklinisch onderzoek positief blijft, is er misschien wel een mogelijke, onverwachte bron van GM1 namelijk de hersenen van schapen.

GM1 en de weg van medicijnen naar de kliniek

Door de druk om nieuwe behandelingen te vinden voor eender welke aandoening, komen vele onderzoekswegen samen bij de meest veelbelovende kandidaten. Een geneesmiddel zal pas in klinische studies getest worden als onderzoekers herhaaldelijk hebben aangetoond dat het werkt in het lab en als ze het testen op verschillende manieren . Begrijpen **hoe** en **waarom** een behandeling werkt is essentieel voor succes. De verwachtingen over wat we moeten weten voordat we beginnen met het testen op mensen zijn dus hoog.

Enkele jaren geleden hebben wij reeds gerapporteerd over een vetmolecule, GM1, die verbonden is met de ZvH. Deze is belangrijk voor

het functioneren van de zenuwcel en leek te ontbreken in ZvH hersenen. Wanneer wetenschappers de molecule toedienden aan ZvH muizen, werden ze verrast door het significant herstel dat te zien was.

Veel laboratoriumtesten zijn nodig voordat GM1 van schapen kan worden uitgetest in mensen met de ZvH

Eén mediabron suggereerde onlangs dat een klinische trial met GM1 voor de ZvH in het verschiet lag met een onwaarschijnlijke bron van GM1 namelijk de hersenen van schapen. GM1 zou mogelijk een kandidaat voor het testen in mensen kunnen zijn maar het verhaal is genuanceerder dan de berichten in de pers suggereren en we willen dat graag even verduidelijken.

Laat ons eerst eens samenvatten wat we weten over **ganglioside GM1** in het kader van ziekte.

Ganglioside GM1

Ganglioside is een soort vet maar niet de soort waar we ons dik over hoeven te maken. Vetten zijn een verzameling van verschillende soorten olieachtige, waterbestendige moleculen met onmisbare biologische functies. Gangliosiden zijn vetten die helpen om een gezond zenuwstelsel te handhaven. Ze kunnen fungeren als isolatiemateriaal voor de bedrading van de hersenen zodat berichten tussen neuronen grote afstanden, efficiënter kunnen afleggen. Ze kunnen zweven in de buitenlaag van de cel en zijn behulpzaam bij de communicatie van buiten naar binnen zoals een satelliet. Ze zijn belangrijk bij de ontwikkeling en de groei van de hersenen alsmede bij veroudering en herstel.

GM1 is een type ganglioside dat bijzondere aandacht heeft gekregen vanwege de link met hersenaandoeningen in het algemeen. Zenuwcellen hebben exact de correcte hoeveelheid van deze essentiële vetten nodig

om goed te kunnen functioneren. We weten dat te veel GM1 giftig is omdat dit voorkomt in een zeldzame maar ernstige erfelijke aandoening namelijk GM1 gangliosidosis. Een teveel aan GM1 veroorzaakt de vernietiging van zenuwcellen bij zuigelingen en jonge kinderen.

Terwijl een teveel aan GM1 verwoestende gevolgen heeft op het functioneren van de hersenen, wordt een tekort aan GM1 ook gekoppeld aan neurologische aandoeningen, met name de ziekte van Parkinson. In feite is GM1 substitutietherapie al klinisch getest in Parkinson. Ook met betrekking tot de ZvH vermeldde HDBuzz al in 2012 een reeks studies waaruit blijkt dat GM1 niveaus lager waren dan normaal in cellen van ZvH patiënten en ZvH muismodellen. De meest spannende bevinding toen was dat inspuiten van GM1 in de hersenen bijdroeg aan verbeteringen in het gedrag van de muis en aan de gezondheid van hun hersencellen.

Het belang van grondige preklinische testen

Gezien ganglioside GM1 laag blijkt te zijn in de ZvH, is toediening een mogelijke klinische strategie die wordt ondersteund door de resultaten die we een paar jaar geleden rapporteerden. Maar als kritische HDBuzz lezer weet je dat veelbelovende experimenten en rapporten daarover, met voorzichtig optimisme moeten gelezen worden. De onderzoekers zagen slechts herstel in één ZvH muismodel wanneer ze de muizen behandelden met GM1, en deze bevinding is sindsdien niet gerepliceerd in andere publicaties. Verder begrijpen we ook nog niet goed waarom het werkte.

Vooraleer een geneesmiddel toestemming krijgt om klinisch getest te worden bij mensen met de ZvH dient het onderworpen te worden aan streng preklinisch onderzoek. Dit betekent experimenteren met cellen, muizen, en mogelijk grotere organismen om te bevestigen dat het een levensvatbare behandelingsstrategie zou kunnen zijn. Een of twee bemoedigende rapporten zijn meestal niet genoeg om met de planning van een klinische test te kunnen beginnen.

Dus als GM1 nog niet klaar is om te testen op ZvH patiënten, waar gaat die buzz dan eigenlijk over?

GM1 van schapen gebruiken

GM1 heeft onlangs in de media aandacht gekregen van de ZvH gemeenschap vanwege de betrokkenheid van een koppel met een pels als mogelijke bron van vet. Dr. Larry Holler is een dierenarts en wetenschapper die schapen fokt die heel veel GM1 aanmaken. Deze schapen dragen een mutatie, GM1 gangliosidosis, die vergelijkbaar is met de aandoening in mensen zoals hierboven reeds vermeld. Dit betekent dat zeer grote hoeveelheden GM1 zich ophopen in de hersenen van lammeren met deze mutatie. Holler publiceerde dit schaapmodel in 1994 als voorbeeld van GM1 gangliosidosis bij grote dieren, maar meer recentelijk zijn hij en zijn vrouw Sue begonnen met een non-profit organisatie die deze schapen wil fokken voor het genereren van GM1 voor gebruik in klinische trials.

De logica is dat, als strenge experimenten aantonen dat GM1 geschikt is voor een behandeling, we grote hoeveelheden nodig hebben om al die mensen te testen en te behandelen. Hiertoe heeft de nieuwe non-profit van de Hollers een groeiende groep van donoren en boerenfamilies tezamen gebracht die hebben toegestemd om schapen in hun kuddes op te nemen die nakomelingen kunnen voortbrengen met te veel GM1. Deze kan dan vervolgens geoogst worden uit de hersenen van de lammeren.

Maar waarom zouden we GM1 nodig hebben van schapen? “GM1 is problematisch omdat het een grote molecule is die niet gemakkelijk gesynthetiseerd kan worden.” verklaart Dr. Steve Hersch, ZvH onderzoeker en arts in het Massachusetts General Hospital. Hij heeft overlegd met de

> “ **Iedereen** die een experimentele behandeling krijgt heeft het recht om te verwachten dat deze op voorhand grondig onderzocht is

Hollers over de mogelijkheid om het overtollige GM1 van hun schapen te kopen. “Het is zeer moeilijk om de hoeveelheden aan te maken die therapeutisch nodig zijn.” Vroeger verkregen we GM1 uit koeienhersenen tot de gekkekoeienziekte deze strategie te riskant maakte. De schapen van de Hollers hebben zoveel GM1 in hun hersenen dat zij een efficiënte bron kunnen zijn maar alleen op voorwaarde dat we veel GM1 nodig hebben voor patiënten in klinische studies en ook nadien voor een behandeling.

Klinische studies vereisen preklinische successen

Hoewel meer experimenten met ganglioside GM1 gaande zijn, hebben we nog lang niet voldoende preklinische bewijs dat het klaar is om te worden getest bij mensen met de ZvH. Veel onderzoekers twijfelen dan ook aan het nut om de kudde van GM1-producerende schapen uit te breiden vooraleer we sterker bewijs hebben dat GM1 kan worden gebruikt voor een behandeling van de ZvH. Aan de andere kant is er een lange voorgeschiedenis van onderzoek naar deze essentiële vetmolecule, vooral vanwege het verband met de ziekte van Parkinson.

Parkinsonpatiënten hebben ook een tekort aan GM1 en onderzoek uit de jaren 1990 liet zien, dat het verhogen van lage GM1 niveaus in knaagdiermodellen een gunstig effect heeft op de ziekte. Wetenschappers waren ook in staat om een aantal van de moleculaire oorzaken van deze positieve resultaten te identificeren. Jaren van preklinische gegevens uit cellen, muizen, ratten en apen hebben uiteindelijk geleid tot het ontwerp van een reeks klinische studies met GM1 voor de ziekte van Parkinson. Bij het ontwerp en publicatie van deze klinische studies, werden de vele succesvolle experimenten die al gedaan waren en die het testen bij mensen voorgingen dan ook aangehaald.

Uit de resultaten van verscheidene klinische trials bij de ziekte van Parkinson, weten we dat ganglioside GM1 veilig gebruikt kan worden door mensen. Maar de testen op mensen hebben **niet** bewezen dat GM1 de ziekte van Parkinson vertraagt en het onderzoek in Parkinson is dan ook vrijwel tot stilstand gekomen. Dat suggereert dat we voorzichtig te werken moeten gaan bij de ZvH. Slechts een paar publicaties hebben een verband aangetoond tussen GM1 en de ZvH. Er is nu nog niet genoeg bewijs om substitutietherapie uit te proberen bij ZvH patiënten.

Hoop en bedenkingen bij GM1

Vanwege zijn voorgeschiedenis zou het gemakkelijker kunnen zijn om GM1 te testen in een klinische studie dan een gloednieuw middel, dus is het onderzoek nog gaande. Leden van het Hersch laboratorium bijvoorbeeld, zijn momenteel bezig om eerdere resultaten te repliceren met behulp van het nieuwe schapen GM1 en zijn op zoek naar verklaringen waarom het doeltreffend was in muizen. Hersch werkt samen met de Hollers om voldoende voorlopige gegevens te verzamelen om overheidsfinanciering te krijgen zodat het preklinisch onderzoek vooruit kan gaan. Dat is een belangrijke stap voor een wetenschappelijk onderzoeksproject. Hun voorstellen omvatten farmacologische experimenten aangevuld met de ontwikkeling, productie en veiligheidsplannen die nodig zouden zijn voor FDA goedkeuring.

Verschillende wegen naar behandeling

Waar het op neer komt is dat er nog een hoop werk te doen is vooraleer GM1 uit schapen kan worden getest op mensen. De belangrijkste boodschap die we willen overbrengen is dat elke persoon die een experimentele behandeling krijgt het recht heeft om te verwachten dat deze op voorhand grondig onderzocht is zodat ze veilig is en een redelijke kans heeft om effectief te zijn.

De schapen van de Hollers kunnen een nieuwe manier zijn om een veel voorkomende klinische horde te nemen: het efficiënt vervaardigen van een nieuwe molecule. Voor GM1 kan de horde zich aan het einde van de weg bevinden of zich helemaal niet voordoen omdat andere wegen naar behandeling directer blijken te zijn. Maar aangezien GM1 nog in de preklinische fase is, blijft de weg open. Als het klinisch onderzoek veelbelovend blijft, moet het verloop van dit project in overeenstemming zijn met de mogelijke toekomstige behoefte aan GM1. Schapen fokken duurt immers een tijdje.

Intussen moeten we de media hype blijven beschouwen met de nodige voorzichtigheid. Ook kunnen we er zeker van zijn dat veel wetenschappers en clinici een oplossing voor de ZvH blijven benaderen vanuit vernieuwende en soms verrassende invalshoeken.

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

Verklarende woordenlijst

ziekte van Parkinson een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

Ganglioside een soort vet dat een belangrijke rol speelt in de hersenen maar waarvan minder aanwezig is in de hersenen van ZvH patiënten.

© 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 30 september 2015 — Gedownload van
http://nl.hdbuzz.net/199