



# Meer dan het verlagen van huntingtine: out-of-the-box benaderingen voor behandeling van de ziekte van Huntington

Onderzoek naar de ziekte van Huntington is rijk en gevarieerd. Lees in dit artikel meer over enkele vernieuwende benaderingen die niet gericht zijn op het verlagen van huntingtine.

Geschreven door [Kelly Andrew](#) | 29 november 2023

Vertaald door [Gabrielle Donné-Op den Kelder](#)

Bewerkt door [Dr Leora Fox](#) en [Dr Rachel Harding](#)

Origineel gepubliceerd op 22 november 2023

In de afgelopen jaren heeft onderzoek op het gebied van de ziekte van Huntington (ZvH) zich vooral gericht op het verlagen van huntingtine: experimentele therapieën die de fundamentele genetische oorzaak van de ziekte aanpakken. Maar er zijn ook geneesmiddelen in ontwikkeling voor de behandeling van ZvH die niet gericht zijn op het verlagen van huntingtine. Sommige daarvan zijn gericht op het beheersen van individuele symptomen zoals onvrijwillige bewegingen of het verbeteren van cognitieve functies. Ook zijn er meer preventieve methoden gericht op het behouden van de gezondheid van hersencellen of het vertragen van de uitbreiding van CAG-herhalingen in het huntingtine-gen.

## Meer dan het verlagen van huntingtine

De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een verlenging in een gedeelte van het huntingtine-gen waardoor cellen een extra lange vorm van het huntingtine-eiwit produceren. Men gelooft dat deze verlengde huntingtine-eiwitten giftig zijn, vooral voor hersencellen die verantwoordelijk zijn voor de controle van stemming, beweging en geheugen. Dit heeft er als bijna vanzelfsprekend toe geleid dat het verlagen van de hoeveelheid van het verlengde huntingtine-eiwit in de hersenen en het lichaam van de mens een belangrijke prioriteit werd in de inspanningen om de ziekte van Huntington te behandelen.



*“Niet al onze figuurlijke onderzoekseieren liggen in één mandje...”*

Ondanks mislukte klinische studies die de huntingtongemeenschap de afgelopen jaren hebben opgeschrikt, wordt het verlagen van huntingtine nog steeds gezien als een mogelijk waardevolle methode om de ziekte te behandelen en blijven tientallen bedrijven en academische laboratoria hieraan werken. Echter, niet al het onderzoek gaat één en dezelfde richting op.

Nu nieuw onderzoek leidt tot een breder begrip van de biologie van de ziekte van Huntington, komen mogelijke nieuwe behandelingen voor de ziekte in beeld. Tientallen bedrijven en academische laboratoria zijn bezig met het ontwikkelen van nieuwe en toegankelijke strategieën. In dit artikel zullen we enkele van deze benaderingen voor de behandeling van ZvH verkennen.

## **Cholesterol als doelwit**

Cholesterol is een vetmolecuul dat in het hele lichaam wordt aangetroffen. Je bent waarschijnlijk bekend met de rol van cholesterol in relatie tot de gezondheid van je hart en de productie van hormonen, maar je weet misschien niet dat het vooral belangrijk is voor de gezondheid van verbindingen tussen hersencellen. Het handhaven van een optimaal cholesterolniveau in de hersenen is lastig; cholesterolmoleculen zijn namelijk groot en het is moeilijk voor hen om vrij te bewegen tussen de hersenen en het bloed dat door de rest van het lichaam circuleert. Een speciaal enzym, CYP46A1, helpt overtollige hoeveelheden cholesterol uit de hersenen te verwijderen, maar kan bij ZvH ook minder goed gaan functioneren.

Asklepios BioPharmaceutical (AskBio) ontwikkelt een experimentele gentherapie die zich richt op CYP46A1. Het onderzoeksmiddel van AskBio, AB-1001, wordt rechtstreeks naar de hersenweefsels gebracht, in een enkele dosis, aan elke zijde van de hersenen en met behulp van MRI-geleide hersenchirurgie. AB-1001 instrueert het lichaam om meer CYP46A1 aan te maken om zo de balans van cholesterol in de hersenen te herstellen.

AskBio hoopt dat het herstellen van deze cholesterolroute de algehele gezondheid van neuronen zal verbeteren en tegelijkertijd de hersenen kan ondersteunen bij het verlagen van de niveaus van het gemuteerde huntingtine-eiwit zonder de niveaus van gezond huntingtine te beïnvloeden. Momenteel wordt dit middel in Frankrijk in een fase I/II-

onderzoek bestudeerd in een kleine groep mensen met ZvH; deze studie is eind 2022 gestart. Hoewel er nog geen nieuws is over veiligheid of effectiviteit van dit middel, zullen de resultaten van deze studie bepalen of er een grotere studie zal gaan plaatsvinden.

## Het behoud van verbindingen tussen hersencellen

Synapsen zijn de verbindingen tussen hersencellen die hen in staat stellen met elkaar te communiceren. Soms werken deze verbindingen niet zo goed als wel zou moeten; een deel van het immuunsysteem, het zogenaamd complement, ruimt ze dan op. Dit proces, bekend als synaptisch snoeien, is vooral belangrijk in de vroege fasen van de hersenontwikkeling, maar vindt gedurende je hele leven plaats.

Het is een beetje vergelijkbaar met het terugsnoeien van een struik die anderen overwoekert, hun zonlicht blokkeert en voedingsstoffen bij hen weghaalt. Een eiwit genaamd C1q hecht zich aan beschadigde synapsen, ruimt ze op en zorgt ervoor dat gezonde synapsen hun taak effectief kunnen blijven uitvoeren.

Bij ZvH worden C1q-eiwitten overactief en kunnen ze het complementsysteem aanzetten om gezonde hersencellen af te breken in plaats van beschadigde cellen. Als het niveau van C1q-eiwitten beheerst kan worden, kan dit helpen om gezonde synapsen langer te behouden om zo de veerkracht van de hersenen tegen het begin van ZvH te vergroten. Het bedrijf Annexon heeft een experimentele therapie ontwikkeld om C1q te blokkeren en zo de overactiviteit in het complementsysteem te verminderen.

ANX-005 is een antilichaam-therapie die wordt toegediend via een intraveneuze injectie. In 2022 werd een fase II-onderzoek afgerond om de veiligheid en effectiviteit ervan te onderzoeken bij mensen met ZvH. De studie had geen placebogroep om de effecten van ANX-005 te vergelijken met de natuurlijke progressie van ZvH; hierdoor zijn de resultaten wat moeilijker te interpreteren. Echter, de bevindingen geven aan dat de symptomen van huntington bij sommige deelnemers stabiliseerden, met name bij degenen die de studie al startten met een actiever complementsysteem. Annexon is van plan om een grotere, placebo-gecontroleerde fase II/III-studie te starten in 2024.

## Het vertragen van somatische verlenging

DNA wordt voortdurend uit elkaar getrokken en weer in elkaar gezet om te kunnen worden gebruikt als blauwdruk om boodschappermoleculen, genaamd RNA, te produceren; deze RNA-moleculen coderen op hun beurt weer voor eiwitten. Onze cellen voeren deze taken bijna 2 biljoen keer per dag uit - ze hebben het letterlijk tot een wetenschap verheven. Dit betekent ook dat er volop kansen zijn voor fouten. Ons lichaam bereidt zich hierop voor en heeft mechanismen ontwikkeld om fouten op te sporen en te herstellen: hiervoor gebruikt ons lichaam zogeheten DNA-mismatch-reparatieproteïnen, een bepaald type eiwitten.

**“Een belangrijk doel van onderzoek naar huntington is om opties te vinden om de ziekte te vertragen of te stoppen. Een ander belangrijk doel is om mensen te helpen hun onafhankelijkheid en kwaliteit van leven langer te behouden door symptomen te beheersen. ”**

Bepaalde delen van het DNA vormen een extra uitdaging voor bovengenoemde reparatieproteïnen. Bij mensen met ZvH kunnen deze eiwitten makkelijker ‘uitglijden’ op de extra CAG-herhalingen in het huntingtine-gen, net zoals een naald vast kan komen te zitten in een kras in een grammfoonplaat. Soms leidt dit tot nog meer CAG-herhalingen, vooral in de cellen van het striatum, het deel van de hersenen dat beweging en stemming regelt.

Deze neiging van het verlengde gedeelte van het huntingtine-gen om in de loop van de tijd toe te nemen, wordt somatische instabiliteit genoemd. Hoewel sommige cellen in de loop van de tijd meer vatbaar zijn voor uitbreiding van CAG-herhalingen, zoals in de hersenen of lever, is het minder waarschijnlijk dat dit fenomeen zich voordoet in andere soorten cellen, zoals die aanwezig in ons bloed. Dit betekent dat de resultaten van genetische bloedtesten in de loop van de tijd niet worden beïnvloed door somatische instabiliteit.

Sommige wetenschappers zijn van mening dat naarmate de CAG-herhalingen in het huntingtine-gen langer worden, de resulterende huntingtine-eiwitten nog slechter gaan functioneren en ook giftiger worden. Wetenschappers weten nog niet wat dit precies betekent, maar men gelooft dat somatische instabiliteit bijdraagt aan het afsterven van hersencellen bij de ziekte van Huntington; dit maakt deze instabiliteit tot een belangrijk therapeutisch doelwit bij de behandeling van ZvH.

LoQus23 en Pfizer doen onderzoek naar medicijnen die de somatische instabiliteit in het gemuteerde gedeelte van het huntingtine-gen vertragen of stoppen, met als doel de progressie van de ziekte te vertragen of te stoppen. Hoewel nog in een vroeg stadium van ontwikkeling, richten ze zich op enkele van de eiwitten die betrokken zijn bij de DNA-mismatch-reparatie. Daarnaast tonen veel andere bedrijven en academische onderzoekers interesse in de ontwikkeling van behandelingen voor ZvH die gerelateerd zijn aan somatische instabiliteit.

## **Het beheersen van bewegingen**

Een belangrijk doel van onderzoek naar de ziekte van Huntington is om opties te vinden om de ziekte te vertragen of te stoppen. Een ander belangrijk doel is om mensen met deze ziekte te helpen hun onafhankelijkheid en kwaliteit van leven langer te behouden door de symptomen van de ziekte te beheersen. Een benadering hiervoor is het verminderen van de onvrijwillige choreatische bewegingen die veel voorkomen bij mensen met ZvH. Deze bewegingen kunnen voor sommigen niet storend zijn; anderen kunnen deze wel als storend ervaren in hun dagelijkse activiteiten of zien als een veiligheidsrisico.

Op dit moment zijn er drie medicijnen beschikbaar voor de behandeling van de chorea van Huntington. Elk medicijn wordt via de mond ingenomen en werkt via een vergelijkbaar mechanisme om de onvrijwillige bewegingen te beheersen. Xenazine (tetrabenazine), Austedo (deutetrabenazine) en INGREZZA (valbenazine) beperken allemaal de activiteit van VMAT2-eiwitten. Deze eiwitten fungeren als transportmiddelen voor chemische boodschappers die worden doorgegeven tussen hersencellen, vooral dopamine. Dopamine speelt een rol in beweging; het beheersen van de niveaus ervan in de hersenen kan helpen om chorea te minimaliseren.

Hoewel deze drie medicijnen op elkaar lijken, en er aanvullende medicijnen zijn die artsen kunnen voorschrijven bij bewegingen en andere symptomen van ZvH, is het een goede zaak om meerdere opties te hebben voor de beheersing van chorea. Een bepaald medicijn kan om verschillende redenen de voorkeur hebben boven andere, waaronder de kostprijs, dosering en frequentie van inname. HDBuzz schreef onlangs over de FDA-goedkeuring van INGREZZA in Amerika, evenals over andere medicijnen voor het beheersbaar maken van chorea bij Huntingtonpatiënten. Lees hierover meer op de HDBuzz website.

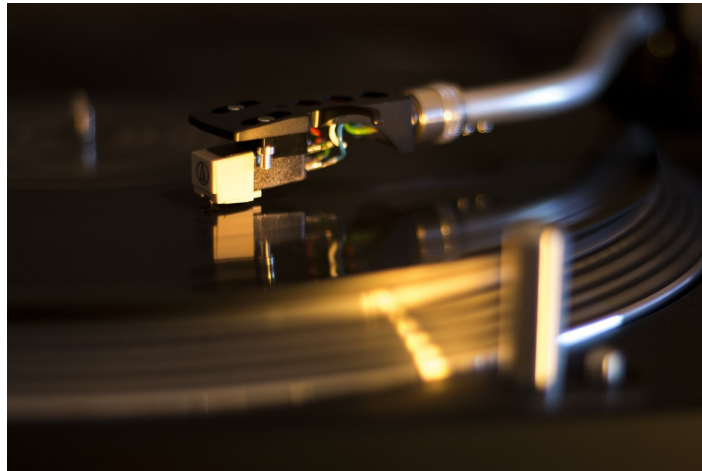
## Het verbeteren van het dagelijks functioneren

Vroege tekenen van ZvH omvatten vaak lichte verstoringen in iemands vermogen om dagelijkse activiteiten uit te voeren, zoals het beheren van financiën, het onthouden van aanwijzingen en het regelen van huishoudelijke taken. Behandelaars van Huntingtonpatiënten gebruiken vaak een bepaalde beoordelingsschaal om de 'Totale Functionele Capaciteit' (TFC) te meten; deze schaal omvat veel aspecten van iemands vermogen om zelfstandig te kunnen leven en functioneren. Het langer behouden van de TFC kan de kwaliteit van leven van mensen verbeteren door het langer behouden van hun onafhankelijkheid.

Prilena heeft een middel getest om de totale functionele capaciteit bij mensen met ZvH te ondersteunen. Pridopidine, dat via de mond wordt ingenomen, wordt al meer dan een decennium lang bestudeerd bij mensen, maar nog geen enkele grote studie heeft laten zien dat het de progressie van de ziekte vertraagt. Pridopidine activeert een eiwit, genaamd de sigma-1-receptor, dat hersencellen helpt te overleven onder stressvolle omstandigheden.

De laatste studie naar pridopidine, PROOF-HD, werd eerder dit jaar afgerond (<https://nl.hdbuzz.net/342>), maar de resultaten zijn niet helemaal duidelijk. Pridopidine vertoont een goed veiligheidsprofiel, maar de totale functionele capaciteit of de bewegingssymptomen van mensen met ZvH verbeterden niet op een effectieve wijze. Het middel kan gedurende het eerste jaar nuttig zijn geweest voor sommige deelnemers, met name voor degenen die geen medicijnen innamen die dopamine beïnvloeden. Prilena blijft de gegevens analyseren en voert aanvullend onderzoek uit om hun resultaten te interpreteren.

# Het verbeteren van cognitieve functies



*DNA-mismatch-reparatieproteïnen kunnen makkelijker 'uitglijden' op de extra CAG-herhalingen in het huntingtine-gen, net zoals een naald vast kan komen te zitten in een kras in een grammofoonplaat.*

*Foto of beeldvorming: [Webster2703](#)*

NMDA-receptoren zijn cruciaal voor taken zoals het combineren en verbinden van herinneringen, multitasking en effectieve besluitvorming, functies die allemaal onder de noemer cognitie vallen. Sage Therapeutics hoopt dat hun middel, SAGE-718, vroege veranderingen in het denkvermogen van mensen met de ziekte van Huntington zal verbeteren. SAGE-718 is ontworpen om de activiteit van NMDA-receptoren te verhogen om zo cognitieve functies bij mensen met ZvH te behouden.

Een kleine en vroege klinische studie toonde enkele veelbelovende resultaten bij mensen met huntington. Sage onderzoekt nu de veiligheid, effectiviteit en effecten van het middel op cognitieve prestaties in een reeks fase II-onderzoeken binnen het zogenaamde PERSPECTIVE-programma. Twee van deze onderzoeken werven momenteel deelnemers in Noord-Amerika; hoewel de twee studies vergelijkbaar zijn, hebben ze verschillende doelstellingen.

Het DIMENSION-onderzoek bestudeert de veiligheid en effectiviteit van SAGE-718. Het SURVEYOR-onderzoek beoordeelt ook de veiligheid en effectiviteit maar evalueert ook de effecten van het middel op het uitvoeren van dagelijkse taken. Het onderzoeksprotocol omvat virtuele weergaven van de werkelijkheid zoals het bereiden van een maaltijd, gebruik van transportmiddelen, winkelen of financieel beheer, evenals een optionele rijsimulatie.

## Vooruit kijken

Therapieën, die gericht zijn op het verlagen van huntingtine, domineren het huntingtononderzoeklandschap. Echter, dit is slechts een van de vele benaderingen voor de behandeling van deze ziekte. Er worden voortdurend nieuwe wegen ontdekt en onderzocht om de ziekte te behandelen. Dit is ook een van de redenen waarom observationele onderzoeksstudies zoals Enroll-HD zo belangrijk zijn; hoe meer we begrijpen

van de biologie van ZvH, des te beter ons begrip om de ziekte te behandelen, en des te meer er gerichte medicijnen worden ontdekt om de ziekte te bestrijden en symptomen te beheersen.

Hoewel de ziekte van Huntington voortkomt uit een enkel gen, betekent dit in de praktijk niet dat de symptomen van elk persoon zich op dezelfde manier ontwikkelen. In een ideale wereld zouden er meerdere strategieën beschikbaar zijn om ZvH te behandelen en te vertragen, afgestemd op de symptomen en genetica van een enkel individu. Meer gereedschap in de gereedschapskist is een goede zaak; de behandelingsstrategieën, die in dit artikel worden beschreven, vormen slechts een handjevol van de mogelijkheden die momenteel in de onderzoekspijplijn zitten van de vele bedrijven die werken aan de bestrijding van de ziekte van Huntington.

---

*Kelly Andrew en Leora Fox werken bij de Huntington's Disease Society of America, dat relaties heeft met alle genoemde bedrijven in dit artikel. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)*

---

## GLOSSARIUM

**Totale Functionele Capaciteit** Een gestandaardiseerde beoordelingsschaal voor het evalueren van patiënten met de ZvH, gebruikt om te beoordelen in welke mate patiënten nog kunnen werken, omgaan met geld, huishoudelijke taken uitvoeren en voor zichzelf zorgen.

**huntingtine-eiwit** Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

**effectiviteit** Een maat voor de werkzaamheid van een behandeling.

**therapieën** behandelingen

**dopamine** Een signaalstof (neurotransmitter) betrokken bij de controle van bewegingen, stemming en motivatie

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

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

**chorea** Onvrijwillige, onregelmatige en 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

**RNA** De chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)  
Gegenereerd op 15 januari 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/352>