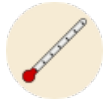


Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Gerichte geneesmiddelscreening leidt tot verbeterde geneesmiddelen die het tempo van celrecycling verhogen



Hoogstaande technieken voor geneesmiddelscreening helpen geneesmiddelen te maken die celrecycling in neuronen verho

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 9 januari 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Lucre Nauta-Jansen

Origineel gepubliceerd op 16 december 2010

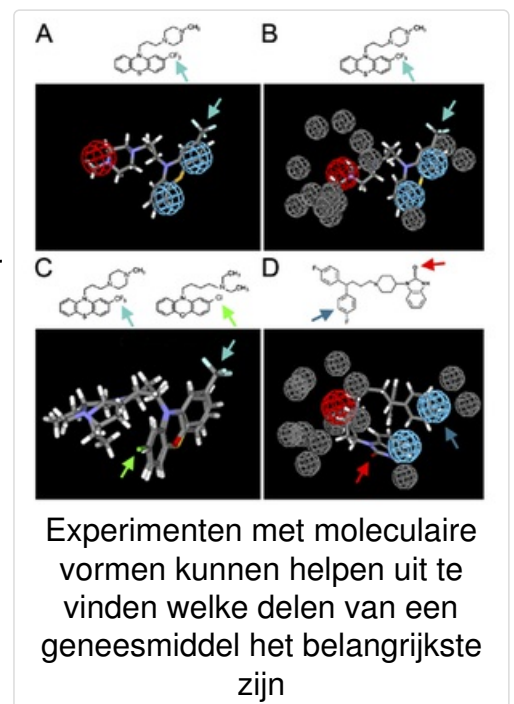
Opstapeling van ongewenste stoffen in cellen is een manier waarop de ZvH mutatie schade aan neuronen veroorzaakt. Een recycling proces in de cel dat we autofagie noemen is cruciaal om van deze schadelijke stoffen af te komen. Nu hebben onderzoekers een manier gevonden om veilige geneesmiddelen te selecteren die het tempo waarmee de rommel wordt opgeruimd kunnen verhogen bij de ZvH

Autofagie

Omvangrijk onderzoek duidt erop dat een proces in cellen dat we autofagie noemen belangrijk is bij de ZvH. Autofagie betekent letterlijk zelf-etend, het is een proces waarbij cellen delen van zichzelf opeten die beschadigd zijn, of die ze niet langer nodig hebben. Het zorgt ervoor dat de bouwstenen van de cel op een efficiënte manier worden gerecycled en wordt gebruikt om gezonde groei te bevorderen.

Wetenschappers weten dat bij de ZvH het mutante huntingtine eiwit zich opstapelt in de cellen. Uiteindelijk resulteert deze opstapeling in klonten, of aggregaten, die onder de microscoop zichtbaar zijn in de hersenen van overleden ZvH patiënten. Deze aggregaten vind je niet in normale hersenen; de aanwezigheid ervan suggereert dat er iets mis is met de recycling bij de ZvH.

Er zijn moleculen die ervoor zorgen dat het autofagie systeem actiever wordt, ze verhogen het tempo waarin cel onderdelen gerecycled worden. Sommige wetenschappers hebben gesuggereerd dat dit kan helpen bij de ZvH. Door het tempo waarmee cellen eiwitten opruimen op te krikken, zouden we kunnen helpen het mutante huntingtine eiwit op te ruimen voor het teveel schade veroorzaakt. De groep



onderzoekers onder leiding van David Rubinsztein, van de Universiteit van Cambridge, is het meest actief op dit gebied en heeft aangetoond dat moleculen die autofagie doen toenemen de symptomen verbeteren van dieren met de ZvH, zoals muizen.

Maar de stoffen die dit doen zijn 'vieze' geneesmiddelen, wat betekent dat ze wel doen wat ze moeten doen, maar dat ze ook een aantal andere effecten hebben. Uiteindelijk zijn alle geneesmiddelen 'vies', maar de ontwikkeling van geneesmiddelen is er altijd op gericht ze zo schoon mogelijk te maken om zo bijwerkingen te beperken.

Om een voorbeeld te geven: het geneesmiddel dat het meest gebruikt wordt door wetenschappers om autofagie te versterken, **rapamycine**, onderdrukt het immuunsysteem sterk. Dit zou geen acceptabele bijwerking zijn voor een geneesmiddel tegen de ZvH, omdat mensen deze geneesmiddelen waarschijnlijk lange tijd zouden innemen. Bijwerkingen die acceptabel zijn in een geneesmiddel tegen kanker dat korte tijd wordt gebruikt, zouden niet OK zijn voor een geneesmiddel tegen de ZvH dat levenslang wordt gebruikt. Verschillende groepen wetenschappers, waaronder de groep van David Rubinsztein en die van Junying Yuan van Harvard, werken aan de ontwikkeling van autofagie geneesmiddelen die minder bijwerkingen hebben dan rapamycine.

Geneesmiddelen in hersencellen

Iets anders om rekening mee te houden bij het ontwikkelen van geneesmiddelen is dat de specifieke hersencellen die we willen redden bij de ZvH - neuronen - sterk verschillen van andere soorten cellen. Terwijl bloed- en huidcellen maar een paar dagen leven, delen neuronen zich nooit. We hebben vrijwel dezelfde neuronen als waarmee we werden geboren en die zijn onvervangbaar. Dat betekent dat neuronen heel andere uitdagingen kennen dan gewone cellen. Veel van het eerdere werk aan autofagie systemen is gedaan in huid- of kankercellen, die waarschijnlijk heel anders werken dan neuronen.

Maar neuronen zijn duur en moeilijk te kweken in kweekschalen, er zijn niet veel groepen met de expertise om dat goed te doen. En daarmee komen we bij Steve Finkbeiner van de Universiteit van Californie in San Francisco terecht. De groep van Finkbeiner probeert uit te vinden of neuronen anders met autofagie omgaan dan andere cellen.

De groep van Finkbeiner gebruikte neuronen van muizen om snel veel autofagie moleculen te kunnen testen in het juiste soort cel. Dit proces waarbij heel veel verschillende moleculen worden getest noemen we geneesmiddelen screening. Door te beginnen met een geneesmiddel waarvan ze vermoedden dat het autofagie zou versterken ('10-NCP' geheten), bevestigden zij dat ze een toename van autofagie in neuronen konden meten.

“

We hebben nu een lijst geneesmiddelen die de autofagie systemen in neuronen versterken.

”

Geneesmiddelenontwikkeling

Beginnend met dit molecuul waarvan ze wisten dat het effectief was, deed Finkbeiner aan hoogstaande geneesmiddelenontwikkeling om te zoeken naar nieuwe moleculen die mogelijk vergelijkbare effecten hadden. Door te beredeneren welke delen van het geneesmiddel de toename van autofagie veroorzaakten en vervolgens geneesmiddelen met vergelijkbare vormen te screenen, lukte het om een lijst van geneesmiddelen samen te stellen die effectief waren in neuronen.

Interessant genoeg gebruikten ze voor dit onderzoek een geneesmiddelen die al goedgekeurd zijn door de FDA (de Amerikaanse geneesmiddelenautoriteit) voor verschillende indicaties. Door geneesmiddelen te gebruiken die al goedgekeurd zijn, kunnen we veel tijd besparen bij de geneesmiddelenontwikkeling. Onderzoek zoals dit noemen we **translationeel** omdat het helpt de vooruitgang in laboratoriumonderzoek te vertalen naar behandelingen voor patiënten.

Het eindresultaat van dit onderzoek is dat we nu een lijst hebben van geneesmiddelen die de autofagie systemen stimuleren in neuronen. Deze geneesmiddelen kunnen uiteindelijk wel of niet effectief blijken voor de behandeling van de ZvH bij mensen, maar Finkbeiner en zijn groep hebben laten zien dat de geneesmiddelen doen wat we willen dat ze doen: ze werken in neuronen en er is al aangetoond dat ze veilig zijn. Dit maakt dat uiteindelijke vervolgonderzoeken veel informatiever zullen zijn.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

© HDBuzz 2011-2018. 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 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/008>