

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

## CHDI Verslag: Dag 1



Dag 1 van CHDI's ZvH Therapeutische Conferentie: onderzoeken van abnormale hersen-verbindingen en gen-uitschakeling

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 28 oktober 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 8 februari 2011

---

*In het eerste deel van onze dagelijkse verslagen van de jaarlijkse CHDI's ZvH Therapieën Conferentie te Palm Springs, rapporteren we over strategieën ter uitschakeling van het schadelijke gen en om hersencellen effectiever te laten communiceren.*

Tijdens de Therapieën Conferentie van het CHDI staan drie dagen van wetenschappelijke presentaties centraal van toonaangevende wetenschappers die werken aan effectieve behandelingen voor de ZvH. Deze presentaties hebben betrekking op een brede selectie van verschillende benaderingen om tot een betere begrip en de behandeling te komen van de ZvH. De onderwerpen van de eerste dag, dinsdag 8 februari waren, 'Het Verlagen van Huntingtine Niveaus als een Therapeutische Benadering' en 'Vroege Neuronale Dysfunctie'.

## Vooruitgang in het uitschakelen van het Huntingtine-gen

Het tegennatuurlijk verlengde ZvH-gen is de oorzaak van alle problemen bij de ziekte. Het gen geeft aan alle cellen van het lichaam de opdracht om een afwijkende vorm van een eiwit te produceren dat men huntingtine noemt. Eiwitten zijn de "machines" die cellen in staat stellen te functioneren, maar het afwijkende huntingtine eiwit, "gemuteerd huntingtine" genoemd, veroorzaakt storingen en cellen sterven daardoor uiteindelijk af. Als we ons kunnen ontdoen van het schadelijk eiwit, is er een goede kans dat we de ziekte kunnen vertragen of zelfs de schade kunnen voorkomen.

In menselijke hersenen kunnen we het gen niet direct herstellen, maar wetenschappers kunnen speciale doelgerichte chemische stoffen ontwikkelen die cellen kunnen binnen-dringen en hen daar de opdracht geven de berichten te negeren, die er voor zorg dragen dat het verkeerde huntingtine aangemaakt wordt. Het afwijkende gen is er dan nog steeds, maar de doelgerichte moleculen schakelen haar boodschap uit om minder schadelijk eiwit aan te maken. Deze **gen-uitschakel-techniek** is een



Doug MacDonald, CHDI's directeur van geneesmiddelen-onderzoek, gaf een update over de voortgang van huntingtine-genuitschakeling  
Foto of beeldvorming: Gene Veritas

van de meest veelbelovende technieken om de ZvH aan te pakken. Inderdaad, Chief Scientific Officer van CHDI, \* Robert Pacifici, *onthulde in zijn openingstoespraak, dat CHDI ernaar streeft om 50% van haar middelen te besteden aan huntingtine uitschakeling, waardoor het hun hoogste prioriteit wordt. Verscheidene onderzoeksgroepen werken gelijktijdig- aan verschillende technieken waaronder “RNA-interferentie \*(RNAi)” en “antisense-oligonucleotiden \*(Aso’s)”*

om het niveau van een specifiek eiwit te verlagen. (RNAi en Aso’s) zijn lichtelijk verschillende soorten doel-gerichte chemische stoffen, en we weten nog niet welke de beste zal zijn om het gen uit te schakelen.

Voordat we overwegen het gemuteerde huntingtine eiwit uit te schakelen, moeten we er zeker van zijn dat we hierdoor geen problemen creëren.\* Scott Zeitlin \* van de University of Virginia onderzocht hoeveel huntingtine er nodig is om de cellen gezond te houden. Iedereen heeft twee kopieën van het huntingtine gen - een van hun moeder en een van hun vader. Zeitlin’s groep was een van de drie onderzoeks-groepen, die midden jaren ‘90 muizen ontwikkelde zonder huntingtine gen. Deze muizen stierven voor de geboorte, waaruit blijkt dat huntingtine zeer belangrijk is bij de ontwikkeling van een organisme. Maar hoe zit het nadat de muis is geboren - is huntingtine dan nog steeds belangrijk? Voorlopige gegevens wijzen erop dat het zo is, Zeitlin’s groep ontwikkelde nieuwe muizen die hen in staat stelden nauwkeurig te meten hoeveel huntingtine zij produceren. De eerste van deze muizen zijn recentelijk geboren en in de komende maanden moeten Zeitlin in staat zijn om te bepalen hoeveel huntingtine nodig is om muizen gezond te houden.

**Karen Chen** werkt aan een totaal andere ziekte - spinale musculaire atrofie ( **SMA**), dus waarom sprak zij op een ZvH Therapieën Conferentie? Welnu, net zoals bij de ZvH, wordt SMA veroorzaakt door een enkele genetische mutatie en het is ook een neuro-degeneratieve ziekte - wat betekent dat neuronen verkeerd functioneren en ook vroegtijdig sterven. SMA onderzoekers zijn ook enthousiast over technieken die individuele genen aan-of-uit kunnen zetten.

De SMA Foundation behaalde bemoedigende resultaten bij dierproeven met als doel het eiwit niveau in SMA te veranderen.

Ze zijn in gesprek met de overheidsinstanties die medicijn licenties toekennen, en zijn optimistisch dat tegen einde 2011 een studie bij mensen kan worden uitgevoerd die het eiwitniveau in SMA zou kunnen wijzigen. Na studies als deze die al aan de gang zijn, zal het gemakkelijker zijn om met proeven bij de ZvH te beginnen - zodra de technieken en behandelingen verder geperfectioneerd zijn.

Er is een mythe dat farmaceutische bedrijven niet geïnteresseerd zijn in het werken aan behandelingen voor de ZvH, omdat het te zeldzaam of moeilijk te behandelen zou zijn. De aanwezigheid van \* Andreas Weiss \* weerlegt dat op deze conferentie, omdat hij aan het hoofd staat van een ZvH-onderzoeksteam bij **Novartis**, een van

““

Het uitschakelen van het gen bij dieren heeft geleid tot niet alleen lagere niveaus van het huntingtine eiwit, maar het liet ook verbeteringen in de cellen en symptomen zien

””

's werelds grootste farmaceutische bedrijven. Novartis heeft al enkele jaren gewerkt aan de ZvH, en heeft indrukwekkende vooruitgang geboekt. Ze werken aan de ontwikkeling van behandelingen die lagere huntingtine niveaus tot gevolg hebben, maar ze begrijpen dat het kunnen meten van huntingtine-niveau's uitermate belangrijk is zodat men de beste medicijnen kan kiezen, en de werking ervan testen. Weiss's team heeft een nauwkeurige manier van meten van huntingtine bedacht op basis van de manier waarop licht wordt gereflecteerd. Deze technieken zullen erg handig zijn voor de hele ZvH onderzoekswereld en het is geweldig om te weten dat de middelen van bedrijven als Novartis zijn gericht op het zoeken naar ZvH behandelingen. Deze conferentie omvat verschillende wetenschappelijke presentaties van senior CHDI medewerkers, en geeft updates van hun gecoördineerde inspanningen. **Doug MacDonald** is CHDI's Director of Drug Discovery en heeft het voortouw genomen om bij huntingtine uitschakeling samen te werken met laboratoria over de gehele wereld. CHDI ondersteunt gelijktijdig verschillende huntingtine verlagende technieken, met als objectief om zo snel mogelijk te bepalen welke van deze technieken de beste en veiligste is. Verschillende teams hebben succes geboekt in het uitschakelen van het gen bij dieren, waarbij niet alleen minder huntingtine werd geproduceerd, maar ook verbeteringen werden waargenomen in de cellen en symptomen. Vooruitgang in het medicijn ontwerp, en technologieën die het mogelijk maken om medicijnen direct tot in de hersenen te brengen waar het nodig is "te pompen", zijn goed op weg om een oplossing te bieden voor het probleem om het medicijn naar dat deel van de hersenen te brengen waar het nodig is. Tot slot, zinspeelde MacDonald op succes bij de ontwikkeling van nieuwe hersenscan-technieken die ons mogelijk in staat zullen stellen om de hoeveelheid afwijkend huntingtine te bepalen in de hersenen van patiënten met de ZvH. Scans zoals deze zijn nuttig gebleken bij andere ziekten, zoals de ziekte van Alzheimer. Het is duidelijk dat CHDI's inspanningen om huntingtine uit te schakelen uitstekende vorderingen laten zien.

## Neuronale Communicatie bij de ZvH

Neuronen zijn hersencellen die met elkaar spreken door middel van chemische boodschappen. Deze cellen maken het mogelijk om onze hersenen te laten functioneren, en het zijn de cellen die verloren gaan als gevolg van de ZvH. Neuronen werken niet op een willekeurige manier samen, ze spreken met elkaar op zeer specifieke plaatsen, die men 'synapsen' noemt. Een **synaps** is een kleine verbinding tussen twee neuronen. Neuronen kunnen alleen spreken met andere "buurt" cellen via deze "hard-wired" verbindingen. Men weet dat het communicatieproces tussen neuronen gewijzigd wordt ten gevolge van van de ZvH. \* Lynn Raymond \* van de University of British Columbia besprak haar werk hoe zij tracht te begrijpen dat hersencellen over actief raken bij de ZvH. Te veel chemische gespreksstof tussen neuronen zou de reden kunnen zijn waardoor ze te vroeg sterven. Werk in haar lab , en dat van anderen, heeft aangetoond dat bij ZvH model muizen te veel "gepraat" wordt via een specifieke groep kanalen, die boodschappen doorgeven aan de synapsen tussen neuronen. Opwindend genoeg, bestaan er al geneesmiddelen, die selectief de problemen kunnen corrigeren die ze beschreef. Een medicijn, **Memantine**, is goedgekeurd voor gebruik in de ziekte van Alzheimer en bij toediening aan ZvH muizen, in een lage dosis verbeterde de overactiviteit, die zij had waargenomen, bij de muizen. Haar lab is blijven werken om de details van het proces te begrijpen, in de hoop dat

aanvullende manieren worden gevonden om het proces te beïnvloeden. Er zijn verschillen in hoe neuronen signalen doorgeven aan elkaar, maar waarom? \* Don Faber \* van het Albert Einstein College of Medicine presenteerde werk van zijn groep die probeert te begrijpen hoe neuronale communicatie wordt gewijzigd bij de ZvH. Met behulp van een medicijn genaamd **retigabine**, dat momenteel wordt getest bij mensen met epilepsie, heeft hij vastgesteld dat belangrijke delen van de neuronale communicatie gecorrigeerd kunnen worden in neuronen van de ZvH muizen. Samen met CHDI, is hij van plan experimenten te starten die nagaan of dit medicijn symptomen verbeteringen te zien geeft bij de muizen. Omdat de ZvH bewegingsproblemen veroorzaakt zijn een aantal mensen geïnteresseerd in het bestuderen van die delen van de hersenen die de bewegingen controleren. \* Michael Orth , van de Universiteit van Ulm, is geïnteresseerd in een deel van de hersenen genaamd de 'motorische cortex'. De \*cortex\*\* is het gerimpelde buiten-oppervlak van de hersenen. Orth maakt gebruik van een techniek genaamd 'transcraniële magnetische stimulatie' om deze specifieke regio te bestuderen. Deze techniek maakt gebruik van zeer krachtige magneten waardoor specifieke neuronen worden verplicht om hun burens aan te sturen. Door het plaatsen van de magneet op de bovenkant van de regio van de hersenen die bijvoorbeeld de spieren in de hand aanstuurt, kan hij bij proefpersonen spieren van de hand laten samentrekken in hun hand. Orth is niet geïnteresseerd in een "marionettenshow" met ZvH patiënten, maar wil vaststellen hoe actief het motorische cortex gebied van de hersenen is. Hij heeft vastgesteld dat de motorische cortex bij mensen met de ZvH bijkomende stimulatie vereist om bewegingen van de hand te veroorzaken. Dit suggereert dat de motorische cortex 'omlaag wordt geschroefd' bij mensen die met de ZvH, mogelijk zelfs al voordat symptomen zichtbaar worden. Deze techniek zou wetenschappers kunnen helpen bij het ontrafelen van het waarom van de communicatieproblemen in de hersenen van personen met de ZvH. Het is duidelijk dat CHDI het besluit heeft genomen om de communicatie tussen synapsen te bestuderen en dit als een belangrijke doelstelling ziet. Robert Pacifici suggereert dat 25% van de CHDI inspanningen worden gericht op het begrijpen en herstellen van veranderingen in synapsen bestudeert bij de ZvH. \* Vahri Beaumont \* staat aan het hoofd van CHDI's nieuwe team dat synapsen bestudeert, en beschreef de actuele stand van zaken. Dit team wil eerst begrijpen hoe neurale communicatie verandert als gevolg van de ziekte, en vervolgens hoe de problemen opgelost kunnen worden. Ze trachten te begrijpen welke van de vele modellen van ZvH muizen en ratten het beste lijkt op wat zich bij mensen met de ZvH voordoet in de synapsen. CHDI heeft 5 verschillende medicijnen in ontwikkeling gericht op verschillende aspecten van het functioneren van synapsen bij de ZvH. Een van deze, richt zich - in samenwerking met Pfizer Neuroscience, - op een eiwit genaamd **fosfodiësterase-10**. Het blokkeren van de activiteit van dit eiwit in muizen corrigeerde de meeste veranderingen die in synapsen veroorzaakt werden door de ZvH. Deze medicijnen zijn nieuwe potentiële hulpmiddelen geworden voor behandeling van de ziekte.

NeuroSearch is een Europees bedrijf dat een medicijn heeft ontwikkeld bekend als **ACR-16 of Huntexil** voor de ZvH. Belangrijke klinische studies in Europa (MermaiHD) en Noord-Amerika (HART) zijn uitgevoerd om de voordelen van dit medicijn te onderzoeken bij het tegengaan van een aantal van de bewegings-symptomen van de ZvH. Hoewel nog niet sluitend, suggereren de

gegevens van deze studies dat het medicijn effectief kan zijn. Nicholas Waters, CEO van NeuroSearch, presenteerde in detail het werk van zijn bedrijf waarbij muizen werden gebruikt om te begrijpen hoe het medicijn werkt. Begrijpen wat wetenschappers het 'mechanisme van de actie' noemen kan NeuroSearch helpen in het ontwikkelen van nieuwe en betere geneesmiddelen.



Lynn Raymond besprak hoe overmatige elektrische activiteit schadelijk kan zijn voor hersencellen  
Foto of beeldvorming: Gene Veritas

## Conclusies op het einde van dag 1.

Vandaag was het een spannende dag met een breed scala aan onderwerpen. Het is duidelijk dat CHDI heeft besloten om haar middelen te concentreren op specifieke deelgebieden. Dit geeft ons hoop, dat deze gebieden meer geschikt zijn voor de het ontwikkelen van geneesmiddelen die het verloop van de ZvH kunnen wijzigen. Blijf afgestemd voor meer spannend onderzoek, morgen!

---

*Dr Carroll en Dr Wild hebben wetenschappelijk ZvH onderzoek uitgevoerd, gesponsord door CHDI, maar hebben geen honoraria ontvangen buiten de wetenschappelijke financiering. Hun aanwezigheid op de CHDI conferentie wordt ondersteund door het Europese ZvH Netwerk (EHDN), een onafhankelijk netwerk van ZvH professionals, uit middelen volledig onafhankelijk van CHDI. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## Geschiedenis van het artikel

28 oktober 2012

Eerst gepubliceerd

28 oktober 2012

Kleine veranderingen

🕒 28 oktober 2012

Kleine veranderingen

---

## Verklarende woordenlijst

**transcraniële magnetische stimulatie** toepassen van magnetische velden op het brein om het functioneren ervan te bestuderen

**Synaps** verbinding tussen twee zenuwcellen in de hersenen

**ASO's** een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA moleculen worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen

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

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 6 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/017>