

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

CHDI Verslag: Dag 3



Dag 3 van CHDI's ziekte van Huntington's Therapeutic Conference: groeifactoren en CHDI's gevorderde therapieën.

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 5 november 2012

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

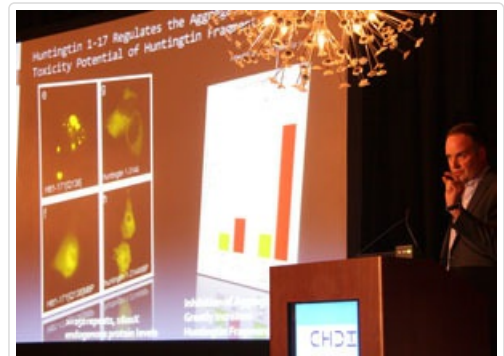
Origineel gepubliceerd op 10 februari 2011

Ons derde en laatste dagverslag van CHDI's jaarlijkse ZvH Therapeutische Conferentie in Palm Springs geeft zowel een overzicht van chemicaliën die hersencellen kunnen helpen overleven als inzichten in de meest vooruitstrevende experimentele medicijnonderzoeken van het CHDI

Groeifactoren

De laatste dag van CHDI's Therapeutische Conferentie begon met een sessie over groeifactoren. Een **groeifactor** is een chemische stof die door de hersenen gemaakt wordt, waardoor hersencellen (neuronen) kunnen groeien, gezond blijven en langer leven. Wegens deze vaardigheden hebben onderzoekers zich natuurlijk afgevraagd of groeifactoren zouden kunnen helpen de hersencellen gezond te houden bij mensen met het gen voor de ziekte van Huntington (ZvH).

Er zijn veel verschillende groeifactoren in de hersenen, waardoor ze een verwarrend deel van de ZvH uitmaken. Daarnaast heeft elke groeifactor verschillende receptoren. Een receptor is een molecuul dat een signalerende chemische stof van een andere cel "opvangt". Vervolgens zet het in de cel waar het signaal belandt boodschappen in gang. Groeifactoren hebben veel verschillende effecten op hersencellen, afhankelijk van welke receptor ze tegenkomen. **Clive Svendsen**, van Cedars-Sinai in Los Angeles, geeft een mooi overzicht van de verschillende groeifactoren in de hersenen. Hij heeft al eerder aangetoond dat de directe infusie van een specifieke groeifactor, 'Glial cell-derived neurotrophic factor' of '**GDNF**', in de hersenen van mensen met de ziekte van Parkinson gunstig was. Dit soort resultaten verklaren waarom er zo veel opwinding is over de mogelijkheid om groeifactoren te gebruiken als behandeling voor de ZvH.



Ray Truant van de McMaster Universiteit in Canada, heeft een prijs gewonnen voor zijn onderzoek naar het gedrag van het abnormale huntingtine eiwit in de cellen.

Foto of beeldvorming: Gene Veritas

Als groeifactoren zo goed zijn voor hersencellen, waarom geven we ze dan niet aan iedereen? Zoals zo veel zaken binnen de biologie, is de werking van groeifactoren afhankelijk van een zeer zorgvuldig balans in de cel. Te veel groeifactoren kunnen voor allerlei problemen zorgen, zoals een achteruitgang van het geheugen en de stemming bij muizen. **Moses Chao** van de Universiteit van New York vertelde dat deze beperking een aantal farmaceutische bedrijven ervan heeft weerhouden om aan groeifactoren te werken. Zijn laboratorium heeft geprobeerd uit te vinden wat er gebeurt wanneer een groeifactor haar receptor vindt. Als we precies zouden begrijpen hoe groeifactoren hun positieve effecten produceren, zijn we mogelijk in staat die veranderingen direct teweeg te brengen, zonder te moeten proberen om extra groeifactoren in de hersenen te krijgen. Een bepaalde chemische stof, **adenosine**, lijkt veel van de veranderingen in cellen veroorzaakt door groeifactoren te imiteren. Een beter begrip van deze effecten zal behandelingen op basis van groeifactoren met minder bijwerkingen mogelijk kunnen maken.

Jordi Alberch van de Universiteit van Barcelona doet onderzoek naar de groeifactor **BDNF** - 'brain-derived neurotrophic factor'. BDNF wordt geproduceerd door hersencellen in de cortex - het rimpelige oppervlak van de hersenen - en dringt door tot in de diepe hersengedeelten die het meest beschadigd zijn bij de ZvH, het striatum. BDNF geproduceerd in de cellen van de cortex helpt cellen in het striatum om te overleven. We weten al langere tijd dat de BDNF niveau's lager zijn in ZvH-hersenen, en dat het abnormale huntingtine eiwit daar de oorzaak van is. Alberch's groep heeft geprobeerd om erachter te komen waarom BDNF zich zo abnormaal gedraagt binnen de ZvH. Door de beweging van BDNF te volgen vanaf de plek waar het gemaakt wordt naar de wat verder gelegen gedeeltes van cellen, heeft hij ontdekt dat BDNF zich niet ongestoord kan voortbewegen in cellen met de ZvH-mutatie. Hij heeft ook twee verschillende BDNF receptoren onderzocht. Cellen met de ZvH-mutatie blijken overactieve 'p75' receptoren en onderactieve '**TrkB**' receptoren te hebben; een onevenwichtigheid waardoor cellen vermoedelijk sneller sterven. Dit werk onthult veel mogelijke doelwitten voor nieuwe ZvH-behandelingen.

Dat was de perfecte achtergrond voor **Alex Kiselyov's** presentatie. Hij maakt deel uit van het team bij CHDI dat werkt aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen om die doelwitten te raken. Hij onthulde de techniek die het CHDI gebruikt om medicijnen te ontwikkelen, gebaseerd op ons begrip van BDNF en haar receptoren TrkB en p75. Het gedeelte TrkB dat zich buiten de cel bevindt lijkt op de vleugels van een feniks, en **Kiselyov** stelt dat nieuwe medicijnen zich het best kunnen richten op de plek waar de vleugels elkaar ontmoeten. Het was fascinerend om te horen hoe de chemici van het CHDI experimenteren met speciaal ontworpen moleculen om potentiële nieuwe medicijnen te testen, en dat dit team tegelijkertijd werkt aan drie 'reserveplannen' voor het geval de eerste aanpak niet blijkt te werken.

CHDI's interne programma's



Bijeenkomsten als deze zijn een mogelijkheid om te inventariseren

De laatste lezing van de conferentie was een belangrijke. Voor het eerst besloot het CHDI de aanwezige wetenschappers op de hoogte te brengen van hun eigen programma's. CHDI verricht veel werk om het onderzoek van andere mensen te faciliteren, maar ze hebben intern ook verschillende programma's voor het ontwikkelen van medicijnen. Dit zijn de projecten waar ze het meest op inzetten.

Robert Pacifici, Chief Scientific Officer (CSO), begon de lezing door een overzicht te geven van enkele interne veranderingen binnen de organisatie van het CHDI. Omdat het CHDI gegroeid is - er werken nu 54 mensen rechtstreeks voor het bedrijf zelf - hebben ze zich gereorganiseerd in specifieke teams van wetenschappers die allen aan verschillende aspecten van de ZvH werken. Elk team heeft diverse projecten die ze proberen om te zetten in medicijnen. CHDI werkt altijd op volle snelheid aan tien verschillende medicijnontwikkelingsprojecten. Om het in context te plaatsen; dat zijn meer programma's dan de meeste grote farmaceutische bedrijven hebben op alle gebieden van hersenonderzoek, met inbegrip van de meer voorkomende ziektes zoals de ziekte van Alzheimer of Parkinson. CHDI verandert daarmee het tempo en de omvang van ZvH-

Het wetenschappelijke programma werd afgesloten met gedetailleerde presentaties over twee van CHDI's medicijnontwerpen. **Ignacio 'Nacho' Muñoz-Sanjuan**, vice-president Biologie, sprak over het project van zijn team om een eiwit genaamd '**Kynurenine 3 monooxygenase**', of '**KMO**', te remmen. Verschillende academische laboratoria hebben opgemerkt dat de activiteit van dit eiwit verhoogd is bij muismodellen van de ZvH, en zij denken dat het blokkeren van dit eiwit zou kunnen helpen om de symptomen te verminderen. Het ontwikkelen van een medicijn is echter gecompliceerd, zoals Muñoz-Sanjuan demonstreerde. Elk eiwit in het lichaam is een kleine complexe machine dat gebouwd is om iets heel specifiek te doen. De meeste medicijnen werken door deze kleine machines doelgericht te blokkeren, want wanneer zij niet specifiek zouden zijn, veroorzaakt het medicijn mogelijk bijwerkingen door het blokkeren van andere doelen. Om te begrijpen of het remmen van KMO nuttig zou zijn voor de ZvH, heeft het CHDI verschillende nieuwe types genetisch gemanipuleerde muizen gefokt, en heeft het zorgvuldig gekeken naar menselijk weefsel van gedoneerde hersenen. Daarnaast heeft CHDI enorm veel scheikunde verricht om medicijnen te ontwikkelen die zich richten op KMO. ZvH-muizen die minder KMO hebben verbeterden in enkele opzichten, maar deden het slechter in andere. Het beeld is dus complex, maar men is het er over eens dat het nog steeds nuttig is om onderzoek te doen naar medicijnen die zich richten op KMO. CHDI heeft een aantal op maat gemaakte kandidaat-medicijnen die zij aan het perfectioneren zijn, voordat deze getest worden op diermodellen van de ZvH. Het ontwikkelen van medicijnen is enorm lastig, en falen is heel gebruikelijk - de meeste ideeën resulteren niet in werkende medicijnen. Alleen door elk idee uitvoerig te testen, zoals het CHDI doet, kunnen we ontdekken wat wel werkt en wat niet.

De laatste presentatie van de conferentie werd gegeven door **Celia Dominguez**, vice-president Scheikunde van het CHDI. Als medicinaal scheikundige is zij gespecialiseerd in het vinden en ontwikkelen van medicijnen die zich richten op specifieke doelwitten in het lichaam. Het project

hoeveel er gebeurd is, en om de werkelijke vooruitgang in kaart te brengen.

”

dat ze presenteerde onderzocht medicijnen die de activiteit van het eiwit **HDAC4** verminderde. Er zijn elf HDAC eiwitten zij hebben allen de functie om het DNA in de celkernen te onthullen. Een van de manieren waarop het abnormale huntingtine eiwit schade veroorzaakt, is door het veranderen van de genen die aan- en uitgezet worden. Dus als de activiteit van HDAC eiwitten kan worden verlaagd, zal het DNA minder blootgesteld worden en kunnen sommige van deze problemen vermeden worden. Er is aangetoond dat HDAC-remmers werken bij ZvH-muismodellen, maar deze medicijnen hebben slechte bijwerkingen. Belangrijk werk van Prof. Gill Bates in Londen heeft laten zien dat van de elf eiwitten, HDAC4 waarschijnlijk de meeste potentie heeft als doelwit voor mogelijke ZvH-behandelingen.

Door samen te werken met **BioFocus**, een bedrijf voor medicijnontwikkeling, heeft Dominguez indrukwekkende vooruitgang geboekt naar het ontwikkelen van medicijnen die zich richten op HDAC4. De eerste stap is te begrijpen welk gedeelte van HDAC4 actief is, en welke vorm dat gedeelte heeft. Dominguez beschreef het als een “kieskeurig geval”, omdat niet veel moleculen de juiste vorm hebben om er in te passen. Door te beginnen met bestaande medicijnen, heeft het team kleine veranderingen in de structuur gemaakt en getest hoe goed elk nieuw medicijn past. Hierbij probeerden ze een balans te vinden tussen de risico's van de bijwerkingen en het maximaliseren van de kans dat het nieuwe medicijn daadwerkelijk de hersenen van mensen zou bereiken. Het is een moeilijk proces, omdat het verbeteren van één aspect van een medicijn er veelal voor zorgt dat andere aspecten verergeren. Dominguez is echter een vastbesloten medicijnjager en zij is er van overtuigd dat ze in juni dit jaar een geschikte medicijnkandidaat zal hebben met genoeg wenselijke eigenschappen om te testen bij ZvH-muizen. Dat optimisme was een goede noot om de conferentie mee te beëindigen.



Drie van CHDI's topwetenschappers Robert Pacifici, Celia Dominguez en Ignacio Muñoz-Sanjuan gaven presentaties over geavanceerde medicijnontwikkelingsprogramma's van het CHDI
Foto of beeldvorming: Gene Veritas

Slotconclusies

Aan het eind van deze conferentie voelde men dat belangrijk nieuw onderzoek gepresenteerd was, en heerste er een sfeer van ongekende openheid en samenwerking. We weten dat het voor mensen die met de ziekte te maken hebben lijkt alsof er niets gedaan wordt; zeker gezien het feit dat er steeds weer een jaar voorbij gaat zonder effectieve behandeling tegen de ZvH. Bijeenkomsten als deze zijn echter een mogelijkheid om te inventariseren hoeveel er gebeurd is, en om de werkelijke vooruitgang in kaart te brengen. Bovendien stelt het wetenschappers in de gelegenheid om nieuwe connecties op te doen en om elkaars onderzoek te stimuleren.

Wij hopen dat onze dagelijkse updates jullie een idee heeft gegeven van de manier waarop de wetenschap vooruit gaat in kleine, doch belangrijke stapjes richting ons gedeelde doel om effectieve behandelingen te vinden. Tot slot, kijk uit naar ons interview met de drie beste CHDI

wetenschappers, dat er snel aankomt.

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

Geschiedenis van het artikel

5 november 2012

Eerst gepubliceerd

🕒 5 november 2012

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

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

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

groefactor chemicaliën geproduceerd door het brein welke de zenuwcellen helpen te overleven

kynurenine een chemische stof vergelijkbaar met Kynurenic-Zuur (Kyna)

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

KMO Kynurenine mono-oxygenase, een enzym dat de balans controleert tussen schadelijke en beschermende chemicaliën die vrijkomen bij de afbraak van eiwitten

GDNF 'glial cell-derived neurotrophic factor': een groefactor die zenuwcellen beschermd bij de ziekte van Parkinson, en misschien bij de ZvH

HDAC histone de-acetylases (HDAC's) zijn toestelletjes die de acetyl labels verwijderen van histonen, zodat deze het DNA loslaten waar zij aan 'vastgekleefd' zijn

BDNF breingerelateerde neurotrofe factor: een groefactor die mogelijk in staat is om neuronen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.

© 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 22 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/019>