

KMO-inhibitor-medicijn verlengt de levensduur van Ziekte van Huntington-muizen

Positieve resultaten zijn binnen van nieuw 'KMO-verminderend' medicijn bij Ziekte van Huntington-muizen



Geschreven door Professor Ed Wild 20 oktober 2012

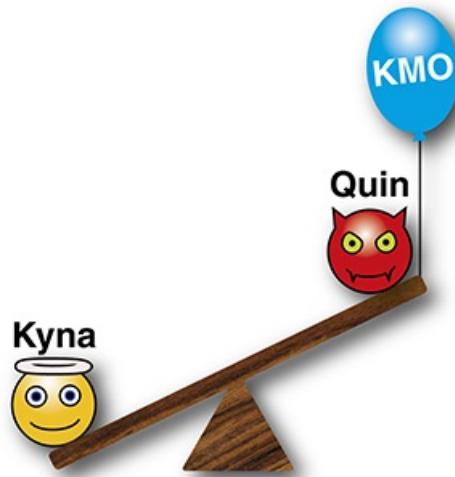
Bewerkt door Dr Jeff Carroll | Vertaald door Kevin van der Leer

Origineel gepubliceerd op 2 juni 2011

Een enzym dat KMO heet, dat de balans tussen schadelijke en beschermende hersenchemicaliën veranderd, is al enkele jaren een speerpunt van onderzoek naar mogelijke Ziekte van Huntington-behandelingen. De eerste positieve resultaten van een KMO-verminderend medicijn zijn nu gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift Cell. HDBuzz zoekt het uit...

Quin en Kyna - een klassieker over Goed versus Slecht

Het verhaal van KMO begon in 1983, een decennium voor de ontdekking van het gen dat de Ziekte van Huntington (ZvH) veroorzaakt. Dr. Robbie Schwarcz merkte op dat het direct injecteren van een toxine dat 'quinolinisch zuur', of **Quin**, heet in de hersenen van muizen schade toebracht dat vergelijkbaar is met de schade in de hersenen van ZvH patiënten. Quin zorgt voor schade door het overstimuleren van hersencellen totdat zij sterven - dit heet **excitotoxische sterfte**.



Het enzym KMO bepaalt de balans tussen het schadelijke Quin en beschermende Kyna. Zou het verminderen van KMO kunnen helpen een gezondere balans te herstellen?

Quin is niet enkel vergif in een potje - het wordt daadwerkelijk natuurlijk geproduceerd in de hersenen als restproduct van de afbraak van eiwitten. Verschillende chemische machines die 'enzymen' heten breken eiwitten af in een reeks van opeenvolgende stappen, zoals een demontage lijn. Een paar stappen vóór de productie van Quin bevindt zich het enzym dat de hoofdrolspeler van ons verhaal is: kynurenine mono-oxygenase - of **KMO** voor z'n vrienden.

De activiteit van KMO bepaalt in welke richting de afbraak van eiwitten verloopt. Wanneer KMO actiever is, wordt de giftige chemische stof Quin geproduceerd. Als KMO minder actief is, wordt in plaats daarvan 'kynurenisch zuur', of **Kyna**, gemaakt.

Kyna's effecten zijn tegenovergesteld aan die van Quin - Kyna beschermt de hersenen daadwerkelijk tegen de schade die veroorzaakt wordt door chemicaliën zoals Quin.

Samengevat: Kyna is 'goed' en Quin is 'slecht'. KMO zorgt er voor dat er meer naar Quin geneigd wordt en minder naar Kyna. Het verminderen van de activiteit van KMO zou dus een manier kunnen zijn om hersencellen te beschermen tegen 'excitotoxische' schade.

Heeft KMO met de Ziekte van Huntington te maken?

KMO klinkt belangrijk, maar is er bewijs dat het daadwerkelijk iets te maken heeft met de Ziekte van Huntington? Jazeker. In 2005 bestudeerde een groep wetenschappers onder leiding van **Dr. Paul Muchowski** gistcellen met de genetische ZvH mutatie, waarbij zij ontdekten dat het uitzetten van het KMO gen de cellen beschermd tegen de schadelijke effecten van de mutatie.

Het vermoeden dat KMO betrokken is bij de Ziekte van Huntington werd deze week gesteund toen **Dr. Flavio Giorgini's** team van de Universiteit van Leicester aankondigde dat zij vergelijkbare effecten in een ZvH-fruitvliegmodel bevestigd hadden.

In de tussentijd hebben metingen aangetoond dat de hoeveelheid Quin in de hersenen van

ZvH-patiënten abnormaal hoog is, terwijl de hoeveelheid Kyna laag is - een situatie die 'excitotoxische' schade kan veroorzaken, tenzij de balans herstelt kan worden.

Het middel

Muchowski's team van de Universiteit van Californië, San Francisco, is ervoor gegaan een middel te ontwikkelen dat KMO probeert stop te zetten, of te verminderen, in de hoop dat het hersencellen zal beschermen. De resultaten van vijf jaar lang onderzoek door Muchowski zijn zojuist gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift Cell.

Een medicijn dat KMO verminderd was al beschikbaar - het heet 'Ro 61-8048' al zullen wij het hierna omschrijven als **Ro-61**. Muchowski wist dat Ro-61 te snel afgebroken zou worden in het lichaam, dus trachtte hij Ro-61 aan te passen tot een nieuw molecuul dat het langer uit zou houden. Hij noemde het nieuwe medicijn **JM6** en hoopte dat het lichaam het langzaam om zou zetten naar de actieve KMO inhibitor, Ro-61.

De Klinische Studie

Muchowski's team besloot om JM6 te testen in een ZvH-muismodel, de **R6/2** genaamd. Deze muizen ontwikkelen erg snel symptomen, vaak al na een maand, en sterven meestal na 3-4 maanden.

Wanneer de muizen JM6 in hun voedsel toegediend kregen werd hun levensduur beduidend langer. De onbehandelde muizen stierven binnen 13 weken, terwijl de met JM6 behandelde muizen het twee weken langer volhielden - een verbetering van 15%.

“Het lijkt er op dat JM6 de hersenen van ZvH-muizen kan beschermen - via een ongewone omweg ”

Muchowski's team onderzocht toen de hersenen van de met JM6 behandelde muizen onder de microscoop. Verrassend genoeg vonden zij geen verandering in de opeenhoping van het gemuteerde huntingtine eiwit. Er werden echter wel twee belangrijke verschillen geconstateerd: ten eerste, de verbindingen tussen hersencellen - synapsen genaamd - leken gezonder; ten tweede, er was minder bewijs voor de activatie van het afweersysteem van de hersenen- microglia genaamd.

Achter de schermen: hoe en waarom?

Het is altijd cruciaal om achter de schermen te kijken bij een positief resultaat zoals deze om er achter te komen **hoe** het medicijn werkt en **waarom** het de effecten als gevolg had.. Muchowski's team deed precies dat en die resultaten waren nogal verrassend.

Wanneer muizen een enkele dosis JM6 toegediend kregen waren de bloedspiegels van dat medicijn zoals verwacht hoger. De bloedspiegel van Ro-61 werd tevens hoger, omdat het lichaam JM6 naar Ro-61 omzette. Wat verrassend bleek, was dat beide medicijnen nooit de hersenen bereikten - beide chemicaliën werden tegen gehouden door de **bloed-hersen-**

barrière, een soort schild dat voorkomt dat vele moleculen de hersenen kunnen bereiken via het bloed.

Als het medicijn de hersenen niet bereikt, hoe kan het dan zorgen voor verbeteringen binnen de hersenen zoals te zien was bij de JM6-behandelde muizen?

In het achterhoofd houdend dat er veel van dezelfde chemische cascades aanwezig zijn zowel binnen als buiten de hersenen, vroeg Muchowski zich af of het medicijn wellicht KMO verminderde in de witte bloedlichaampjes, wat zorgde voor de productie van een chemische stof die **kynurenine** heet, deze is soortgelijk aan Kyna - 'het goede' dat de hersenen beschermt.

We weten dat kynurenine de bloed-hersen-barrière kan passeren en dat het, zodra het de hersenen bereikt, omgezet wordt naar Kyna. Zou dat kunnen zijn hoe het medicijn de hersenen beschermt?

Om dat idee te testen voerde het team extra studies uit door middel van een techniek die **microdialyse** heet. Microdialyse stelde de wetenschappers in de gelegenheid om de hoeveelheden van de chemicaliën te meten in levende hersenen.

Door middel van microdialyse bevestigde Muchowski dat de hoeveelheden Kyna in de hersenen snel steeg nadat JM6 werd geïnjecteerd in de bloedsomloop, en dat Kyna veroorzaakt werd door de omzetting van kynurenine binnen de hersenen.

Tijd voor nog een samenvatting

Het lijkt er dus op dat JM6 de hersenen kan beschermen bij ZvH model muizen, al is het via nogal een omweg. JM6 wordt in het bloed omgezet naar Ro-16, Ro-16 vermindert KMO in bloedcellen wat leidt tot de productie van kynurenine. De kynurenine bereikt vervolgens via de bloed-hersen-barrière de hersenen en wordt uiteindelijk omgezet naar Kyna.

Om dingen nog gecompliceerder te maken merkt Muchowski in zijn artikel op dat Kyna de hersenen op verschillende manieren kan beschermen - van het veranderen van elektrische en chemische signalering, tot het onderdrukken van het afweersysteem van de hersenen, of het verbeteren van de energieproductie binnen cellen.

JM6 ook voor de Ziekte van Alzheimer?

Omdat veranderingen in de balans tussen Kyna en Quin ook gevonden worden bij de Ziekte van Alzheimer, besloot Muchowski om JM6 ook te testen in een genetisch muismodel van Alzheimer - ook dit had positieve resultaten.



Men hoopt dat KMO-verminderende cellen kunnen beschermen tegen schade van te veel elektrische of chemische stimulatie - ook wel 'excitotoxische sterfte' genoemd

Zoals bij de ZvH model muizen had JM6 geen effect op de opstapeling van de schadelijke eiwitten, maar voorkwam het wel de schade aan synapsen veroorzaakt door de ziekte. De Alzheimer-muizen die behandeld waren met JM6 toonden betere resultaten dan de niet-behandelde muizen in doolhoftesten gericht op geheugen en angst. Wederom vonden deze verbeteringen tegelijkertijd plaats met een verhoging van de hoeveelheid Kyna in de hersenen.

Zeker goed nieuws

Hoe je er ook naar kijkt, dit is spannend nieuws dat bevestigt dat KMO verminderende medicijnen - een totaal nieuwe soort behandeling voor de ZvH - bescherming kan bieden tegen een gedeelte van de schade die plaatsvindt binnen de Ziekte van Huntington. De verbetering van de levensduur die aangetoond wordt bij de R6/2 Huntington-muizen is zeker weten goed nieuws.

Muchowski is optimistisch dat JM6 spoedig geschikt zal zijn om te testen in klinische studies bij mensen. De positieve resultaten van de Alzheimer-muismodellen vergroten de kans dat het medicijn snel een volgende stap zal maken. Een voordeel voor de potentiële voordelen voor ZvH-patiënten.

Ongeacht of JM6 een succesvolle behandeling voor patiënten blijkt, het idee dat het de ziekte kan beïnvloeden binnen de hersenen door veranderingen toe te brengen in cellen buiten de hersenen zorgt voor een grote verschuiving in welke medicijnen men denkt mogelijke kandidaten te voor de ZvH. Het onvermogen om de bloed-hersen-barrière te doorbreken hoeft nu niet direct een deal-breaker te betekenen, zoals we dat voorheen wel altijd dachten.

Addertjes onder het gras?

Goed nieuws zoals dit zou altijd gevierd moeten worden. Tegelijkertijd is HDBuzz van mening dat het altijd gezond is om lichtelijk sceptisch te blijven. ZvH-patiënten en families zijn maar al te bekend met het horen over opwindende ontdekkingen die zich niet altijd naar behandelingen vertalen. Het zijn de eerste stapjes voor KMO-inhibitors - dus wat zijn de mogelijke valkuilen?

Iets om zorgzaam over te zijn is het feit dat ondanks dat de JM6-behandelde muizen langer leefden, zij geen verbetering van de symptomen lieten zien. Dit zou kunnen zijn omdat de R6/2 muizen een erg snel vorderende vorm van de ziekte hebben. Het is echter moeilijk te voorspellen wat er zal gebeuren bij menselijke ZvH-patiënten - zouden zij ook langer leven wanneer zij JM6 krijgen? Zouden zij zich beter voelen en beter functioneren? Dat weten we op dit moment gewoon niet.

Nog iets om over na te denken is de erg indirecte manier waarop JM6 invloed uitoefent. Er zitten nogal wat stappen tussen het innemen van het medicijn en de beschermende effecten van Kyna. Dat zou ook z'n voordelen kunnen hebben - aldus Muchowski - het zou het medicijn veiliger kunnen maken door het nivelleren van de effecten die het medicijn heeft. Aan de andere kant, elke extra stap kan een stap zijn die minder goed werkt bij menselijke patiënten.

De enige manier om deze bezwaren af te doen is door JM6 te testen bij mensen. Het zal enkele jaren kosten om humane klinische studies op te zetten, mensen te rekruteren en uit te voeren. In de tussentijd zouden we meer informatie moeten kunnen krijgen door het medicijn te bestuderen in andere ZvH-diermodellen.

Slotwoord

We keken al een tijdje uit om te horen over de resultaten van het onderzoek naar deze KMO-inhibitor en dit positieve nieuws, in een wel gerespecteerd tijdschrift, geeft een grote stimulans aan het werk van Muchowski en andere wetenschappers die bezig zijn met KMO gerelateerd onderzoek. Je kunt er op rekenen dat er spoedig meer nieuws over KMO zal zijn, en dat HDBuzz hiervan de belangrijkste punten op een rijtje zet.

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

GLOSSARIUM

microdialyse Een techniek waarmee onderzoekers de concentratie van chemische stoffen in levende hersenen kunnen meten.

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

microglia De immuuncellen van de hersenen.

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

R6/2 Een muismodel voor de ZvH. R6/2 muizen zijn genetisch veranderd met een abnormaal gen zodat zij een schadelijk fragment van het huntingtine eiwit produceren

JM6 Een experimenteel medicijn dat door het lichaam wordt omgezet in Ro-61, dat het enzym KMO remt

© HDBuzz 2011-2020. 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 3 november 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/032>