

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

Het volume lager zetten met dantroleen helpt ZvH muizen



Dantroleen, een bestaand spierspanning verlagend medicijn, helpt ZvH muizen door calcium niveau in cellen te verlagen

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 15 mei 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 8 december 2011

Calcium doet je misschien denken aan botten en tanden, maar in kleine hoeveelheden wordt het ook gebruikt om berichten te versturen in alle cellen. Als deze berichten verdraaid worden gaan cellen slechter functioneren en kunnen zelfs sterven. Teveel calcium in cellen zou kunnen bijdragen aan de ZvH. Een team van wetenschappers in Texas heeft laten zien dat een anti-calcium medicijn, een spierverslapper genaamd dantroleen, ZvH muizen beschermt tegen symptomen van de ZvH.

Calcium en neuronen

De taak van gespecialiseerde hersencellen, genaamd neuronen, is om te communiceren met behulp van een dosis chemische stoffen. Als we zeggen dat een neuron 'vuurt' dan bedoelen we dat het een dosis chemische stoffen loslaat, bedoeld als een signaal naar andere neuronen. Dit vuren is de basis voor alles wat onze hersenen kunnen.

Chemische stoffen die worden losgelaten door een vurend neuron veroorzaken snelle veranderingen in de ontvangende neuronen. Eén van de belangrijkste veranderingen is een korte toename van de hoeveelheid **calcium** in de ontvangende neuron.

Om te zorgen dat de boodschap tussen twee neuronen accuraat verzonden wordt, moet de dosis calcium groot genoeg zijn om precies geregistreerd te worden door de cel, en klein genoeg om eenvoudig verwijderd te kunnen worden en plaats te maken voor de volgende boodschap. Het 'volume' van de boodschap moet als het ware correct zijn.

Te laag, dan gaat het signaal misschien verloren. Te hoog, dan kan het signaal schade veroorzaken aan de cel.

Een team van wetenschappers, geleid door Illya Bezprozvanny aan de Universiteit van Texas, heeft al jarenlang interesse in deze calcium signalen. Zijn team heeft aangetoond dat neuronen van ZvH-muizen verhoogde calciumsignalen hebben vergeleken met normale muizen, het



'volume' is te hoog. Hun eerdere onderzoek gaf hun het idee dat dit misschien kon bijdragen aan het ontwikkelen van ZvH symptomen.

De ryanodine receptor

Cellen beschikken over verschillende manieren om calcium te verwijderen nadat een boodschap ontvangen is. Ze kunnen rechtstreeks calcium uit de cel pompen. Ze kunnen ook extra calcium opslaan binnen in de cel in een speciale ruimte (het 'endoplasmatisch reticulum', voor de liefhebbers).

Het oppervlak van deze calcium opslagplaats is bedekt met kleine gaatjes genaamd 'poriën' en kleine moleculaire pompjes. Deze kunnen zonodig geopend of gesloten worden, om de hoeveelheid calcium in de cel op het juiste niveau te houden. Eén van deze poriën, de **ryanodine receptor**, laat calcium stromen van de opslagplaats in de cel naar de cel zelf.

Het team van Bezprozvanny dacht dat, aangezien de ryanodine receptor calcium naar de cel laat stromen, het blokkeren hiervan zou kunnen helpen tegen de ZvH.

Experimenten op celniveau

Zij begonnen met het meten van de calciumconcentratie in neuronen van normale muizen en ZvH-muizen en hoe deze concentraties veranderen als de neuronen onderling boodschappen versturen. Deze concentraties werden bepaald met behulp van chemische stoffen die oplichten onder invloed van calcium.

Om de ryanodine receptor te bestuderen gebruikte Bezprozvanny's team een heel bekend stimulerend middel - cafeïne. Cafeïne heeft een aantal effecten op het lichaam, één ervan is het openen van de ryanodine receptor. Als gevolg van stimulatie door cafeïne stroomt er extra calcium de cel in.

“

Een idee hebben kan nuttig zijn. Maar een doel hebben, zoals de ryanodine receptor, is nog veel nuttiger.

”

Als neuronen van normale en ZvH muizen behandeld worden met evenveel cafeïne, dan lichtte de calciumsignalering in neuronen van ZvH muizen veel feller op. Dit ondersteunt het idee dat er teveel calcium vrijkomt in ZvH cellen, nadat zij boodschappen van andere neuronen ontvangen hebben. De ryanodine receptor zou de bron van dit extra calcium kunnen zijn.

Ideeën en doelen

Een idee hebben, zoals dat teveel calcium in de cel bijdraagt aan de ZvH, kan de wetenschapper helpen bij het ontwerpen van onderzoek. Het hebben van een **doel**, zoals de ryanodine receptor, is veel beter. In de taal van medicijn-speurders is een doel de plek waar het medicijn aan kan hechten. Het binden van medicijn aan het doel zorgt voor een effect dat wetenschappers proberen te bereiken.

In dit voorbeeld is de ryanodine receptor het 'doel'. Gelukkig bestaan er al een aantal medicijnen die de calcium instroom via de ryanodine receptor verminderen. Eén daarvan heet **dantroleen** - een goedgekeurd medicijn dat de ryanodine receptor blokkeert en wordt gebruikt als spierverslapper.

Toen het team van Bezprozvanny neuronen van ZvH muizen behandelde met dantroleen voorkwam dit veel van de celdood veroorzaakt door overmatige signalen. Dit suggereert dat het idee van het team juist was.

Experimenten met muizen

Op basis van dit succes bij experimenten op celniveau, werden ZvH muizen maandenlang behandeld met dantroleen. Bij deze ZvH muizen ontwikkelen zich gewoonlijk bewegingsproblemen en ze verliezen hersenweefsel. Als de extra calcium die door de ryanodine receptor instroomt echt bijdraagt aan de ZvH, dan zou het geven van dantroleen aan deze muizen sommige van deze problemen moeten voorkomen.

Inderdaad zorgde het behandelen van ZvH muizen met dantroleen voor een positief verschil. De muizen hadden een verbeterde balans en hun bewegingen, zoals lopen, werden meer gecoördineerd. Verder voorkwam lange termijn behandeling met dantroleen ongeveer de helft van de afname van hersenweefsel die gezien wordt bij onbehandelde muizen.

Voorbehoud en conclusies

Een belangrijke overweging bij dit soort onderzoek bij muizen is in hoe verre dit te 'vertalen' is naar menselijk ZvH patiënten. Als we een pil hadden om ZvH patiënten te veranderen in muizen, dan waren we al klaar geweest!

De groep van Bezprozvanny had eerder al laten zien dat een groot aantal stoffen neuronen kan beschermen tegen eenzelfde soort schade als dantroleen deed in hun oorspronkelijke onderzoek.

Een aantal van deze stoffen - zoals riluzole en dimebon - faalden daarna in klinische studies bij mensen. Tot nu toe is er nog geen positief resultaat bij muizen vertaald naar mensen.

Een andere overweging is dat medicijnen bijwerkingen hebben. Dantroleen heeft zelfs zware bijwerkingen bij mensen en deze bijwerkingen worden gevaarlijker bij langdurig gebruik. Omdat geneesmiddelen voor de ZvH waarschijnlijk langdurig gebruikt moeten worden, zijn deze zorgen over de bijwerkingen zeer belangrijk.

Verder is het goed om op te merken dat dit onderzoek naar dantroleen niet wil zeggen dat andere spierverslappende medicijnen ook heilzaam zouden zijn, omdat verschillende medicijnen die hetzelfde effect veroorzaken via verschillende mechanismen kunnen werken.



Zelfs met deze beperkingen in gedachten zijn nieuwe heilzame effecten bij ZvH muizen absoluut goed nieuws. Verder maakt het feit dat het betreffende medicijn al goedgekeurd is voor gebruik bij mensen het verder testen van dit medicijn een stukje eenvoudiger.

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

Verklarende woordenlijst

Endoplasmatisch reticulum Deel van de cel dat, onder andere, het teveel aan calcium opslaat

Ryanodine Receptor Een kanaaltje waarlangs calcium de cel binnen wordt gelaten

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

neuron hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

© 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 18 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/062>