

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

2012 Therapeutics Conference: een terugblik



HDBuzz blikt terug op de 2012 ZvH Therapeutics Conferentie

Geschreven door Dr Ed Wild op 4 juli 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Sidhartha Chafekar

Origineel gepubliceerd op 3 april 2012

In dit speciale artikel kijken we terug op de afgelopen jaarlijkse Annual Huntington's Disease Therapeutics Conference. Het is de grootste bijeenkomst van het jaar van ZvH medicijnjagers. We waren onder de indruk van een aantal belangrijke thema's: De versnelde ontwikkeling van medicijnen voor de ZvH, de opkomst van een 'systeem-biologische' aanpak waarbij de ziekte in zijn geheel onder de loep werd genomen en een verbeterd begrip over hoe studies ontworpen en gerund moeten worden om een zo groot mogelijke impact te hebben op de ZvH.

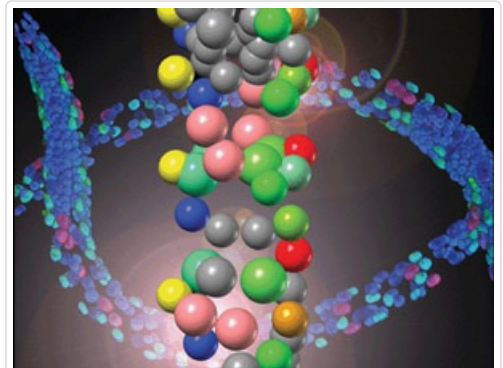
De bergachtige woestijn van Palm Springs vormde de indrukwekkende achtergrond voor de 2012 Huntington's Disease Therapeutics Conference. Met als gastheer het CHDI - de grootste donor en drijvende kracht achter het ZvH onderzoek in de wereld - verwelkomde de Conferentie 's werelds beste ZvH onderzoekers om samen het nieuwste onderzoek toe te lichten en om hun deskundigheid te bundelen door waardevolle samenwerkingen aan te gaan.

Systeem-biologie

De Conferentie begon met een ongewoon thema:

Systeembiologie. Dat is een abstract begrip voor het simpele idee dat niets in de biologie geïsoleerd plaatsvindt. Zoals veel mensen die zorgen voor een ZvH patiënt weten, beïnvloedt elk symptoom elk ander symptoom op complexe en onvoorspelbare manieren. Systeem Biologie is de toepassing van dit idee dat alles met elkaar verbonden is, zo ook in ZvH onderzoek - van moleculen en cellen tot en met de ZvH gemeenschap.

Met computers en technologie kunnen wetenschappers veel meer dingen tegelijk bestuderen dan onze hersenen in een keer aankunnen. Een praktisch voorbeeld: het is tegenwoordig net zo makkelijk om iemands gehele DNA in kaart te brengen als om veranderingen te meten in een enkel gen. Grote hoeveelheden data genereren wordt



Hanchuan Peng's microscopische 3D dierenfoto's zijn een voorbeeld van hoe systeembiologie ons kan helpen samenhangende biologische processen te begrijpen.
Foto of beeldvorming: Nature Publishing Group

steeds makkelijker, maar het is wel lastig dat om te zetten in nuttige informatie. Hoe kunnen we alle informatie die we verzamelen gebruiken om de ZvH beter te begrijpen? Anders gezegd: hoe transformeer je ideeën in wijsheden?

Dit is waar Systeem-biologie allemaal om draait en het CHDI heeft zich op grootse wijze op dit domein gestort. Ze hebben in de persoon van **Keith Elliston** een nieuwe vicepresident aangetrokken, die zich specifiek gaat bezig houden met het bevorderen van een systeem-biologische aanpak om zoveel mogelijk uit het werk van ZvH onderzoekers te halen. HDBuzz heeft een interview met Elliston geregeld- binnenkort hier op de website!

CHDI heeft ter ere hiervan zelfs zijn logo een facelift gegeven. **Simon Noble** onthulde het nieuwe logo: een boom gemaakt van met elkaar verbonden cirkels reflecteert CHDI's opvatting dat atomen, genen, cellen en mensen fundamenteel met elkaar verbonden zijn in de jacht op een effectieve behandeling van de ZvH.

De Systeem-biologische aanpak werd voorgesteld in een serie presentaties, met als eerste **Lee Hood** (Institute for Systems Biology, Seattle, VS). Hood heeft zich al tientallen jaren toegelegd op het toepassen van technologie in menselijke ziekten, en zijn organisatie is sinds kort erg geïnteresseerd geraakt in de ZvH. Volgend voorbeeld toont aan wat er nu allemaal mogelijk is: Hoods team is van meerdere ZvH families het gehele genoom in kaart aan het brengen om zeldzame veranderingen in het DNA, die van invloed zijn op de leeftijd waarbij symptomen van de ZvH beginnen, op te sporen. Het idee erachter is dat als we kunnen begrijpen waarom bij sommige mensen de ziekte vroeger begint dan bij anderen, we nieuwe doelen kunnen vinden voor het ontwikkelen van medicijnen.

Voortbouwend op dit thema overdacht **Jim Gusella** zijn eigen werk om genen te vinden die de voortgang van de ZvH beïnvloeden. Gusella's team heeft recent grote hoeveelheden data samengevoegd en opnieuw geanalyseerd met behulp van moderne statistische technieken om opnieuw te evalueren of eerder gerapporteerde 'genetic modifiers' ook een strengere toets der kritiek kunnen doorstaan. Gusella is van plan om analyse-methoden toe te passen die gebruik maken van de onderlinge verbondenheid van alle genen, om zoveel mogelijk te halen uit de grote genetische studies die momenteel uitgevoerd worden.

Hanchuan Peng (Howard Hughes Medical Institute) liet een indrukwekkend voorbeeld zien van hoe Systeembioologie ons begrip kan vergroten. Door gebruik te maken van de nieuwste technieken, maakte hij een erg gedetailleerde 3D weergave van de worm met de naam *C. Elegans* die veel gebruikt wordt in genetisch onderzoek. Dit soort plaatjes zullen ons naar een ander niveau brengen waar onderzocht kan worden hoe ziektes en behandelingen hele netwerken van cellen kunnen veranderen.

Gene silencing

Gene silencing (het uitzetten van genen) is een simpel idee dat veelbelovend kan zijn voor de behandeling van de ZvH. 'Gene silencing'- medicijnen, zoals RNAi en ASO, zijn op maat gemaakt om te blijven plakken aan het boodschapper molecuul dat gemaakt wordt van het ZvH

gen. Als het medicijn eenmaal plakt aan het boodschapper molecuul, wordt de productie van het mutante eiwit verminderd. Men hoopt dat dit ZvH-aangedane neuronen de kans geeft te herstellen.

Tot nu toe wijzen al de studies in dieren er op dat 'gene silencing'-medicijnen effect hebben en veilig genoeg zijn om gebruikt te worden in klinische studies bij mensen. Nu hebben tenminste vier onderzoeksgroepen studies gepland om verschillende 'gene silencing'-medicijnen te testen bij ZvH patiënten. Op eerdere Therapeutics Conferenties is gene silencing al vaker besproken, maar deze keer was het anders - hier ging de discussie over praktische zaken om de medicijnen snel en veilig in humane klinische studies te testen, om eventuele valkuilen voor te zijn en te omzeilen.

Frank Bennett sprak namens Isis Pharmaceuticals, een bedrijf dat zich specialiseert in ASO's, een bepaald soort 'gene silencing'-medicijn. Een ASO is een op DNA lijkend molecuul met één streng in plaats van twee. ASOs verspreiden zich vrij gemakkelijk door de hersenen. Isis is dan ook van plan het medicijn te injecteren in het hersenvocht aan het begin van het ruggenmerg. Dat klinkt misschien gruwelijk, maar bedenk dat het alternatief is om het medicijn direct in de hersenen te injecteren. Bennett vertelde dat Isis het ASO 'gene silencing' medicijn heeft toegediend aan meer dan 2000 patiënten met verschillende aandoeningen - een geruststellende staat van dienst.

Bennett besprak de ontwikkeling van Isis' ASO gene silencing medicijn voor de ZvH. Een studie waarbij het ASO medicijn aan het hersenvocht van apen werd toegediend liet zien dat het medicijn verschillende hersengebieden bereikte, vooral de cortex (het kronkelige oppervlak van de hersenen). Het striatum, het dieper gelegen gedeelte van de hersenen wat ook is aangedaan bij de ZvH, ontving een lagere dosis van het medicijn. Maar alleen humane klinische trials kunnen ons vertellen of dat genoeg is om effect te hebben. Gelukkig werd het medicijn goed getolereerd en veroorzaakte op het eerste gezicht geen duidelijk schade - een cruciale stap op weg naar studies in patiënten.

Isis' huidige aandacht is gericht op medicijnen die beide kopieën van het ZvH gen, dat we allemaal bezitten, kan uitzetten. Dat is makkelijker om te doen en makkelijker om te testen; het is logisch om met die aanpak te beginnen. Maar Isis werkt ook aan medicijnen die alleen het mutante gen aanpakken en de normale kopie onaangeroerd laten. Ze hebben speciale ZvH muizen gekweekt die hen moet helpen deze zogenaamde 'allel-specifieke' gene silencing medicijnen te testen.

Neil Aronin van de Universiteit van Massachusetts gaf een verhelderende update over sommige hindernissen die hij probeert te omzeilen op het gebied van gene silencing medicijnen. Aronin is vooral enthousiast over allel-specifieke medicijnen die alleen het mutante gen aanpakken. Net als andere onderzoeksgroepen die aan gene silencing medicijnen werken, heeft Aronins groep zich gericht op de praktische zaken die komen kijken bij het doen van humane klinische studies. Hij heeft de hulp ingeroepen van een neurochirurg om iets nieuws en

ongewoons uit te proberen - een hersenoperatie uitvoeren op een schaap. Schapen hebben hersenen die bijna zo groot als die van mensen en zijn dus ideaal voor het verfijnen van scan- en opereertechnieken die nodig zullen zijn bij het toedienen van de medicijnen aan patiënten.

Aronin is ook zorgvuldig aan het nadenken over het minimaliseren van mogelijke bijwerkingen van de gene silencing medicijnen. Met behulp van grote Lego blokken liet hij zien hoe een medicijnmolecuul afgebroken kan worden in kleinere stukjes waarvan elk misschien nog in staat is zich te binden aan een boodschapper molecuul en daarmee genen uitschakelt die we liever onaangeroerd laten. Als we onze kennis vergroten over hoe cellen gene silencing medicijnen afbreken dan zal ons dat helpen medicijnen te ontwikkelen die deze ongewenste effecten tot een minimum beperken.

“

Met een aantal behandelingen die speciaal gericht zijn op de ZvH en die op het punt staan getest te worden in patiënten is een nieuw tijdperk begonnen

”

Sommige van de meest beloftevolle resultaten tot nu toe in gene silencing bij de ZvH zijn recent gepubliceerd door een samengesteld onderzoeksteam van het medische technologie bedrijf Medtronic, het RNAi bedrijf Alnylam en de universiteit van Kentucky. Medtronic's **Bill Kaemmerer** rapporteerde dat een klinische studie van hun medicijn en toedieningsmethode al in een vergevorderde planningsfase zit.

Kaemmerer sprak over de uitdaging om uit te vinden of het medicijn gewerkt heeft bij patiënten; dat is geen rechttoe rechtaan aanpak, want de ZvH veroorzaakt langzaam veranderingen over verscheidene jaren. Als we geluk hebben zien we verbeteringen op klinisch niveau. Maar dat is geen garantie, zelfs als het medicijn werkt. Dus we hebben een reserveplan nodig om op terug te vallen.

Het meten van **biomarkers** in de hersenen kan misschien helpen; dat zijn chemische stofjes die vrijgegeven worden wanneer zenuwcellen niet goed werken of afsterven. Als de behandeling de niveaus van deze biomarkers verandert, kan dat een aanwijzing zijn dat het medicijn ook echt werkt. Medtronic stelt voor om meerdere biomarkers te gebruiken bij het uitvoeren van hun studies.

Steve Zhang (Sangamo BioSciences) sprak over een 'volgende generatie' aanpak van gene silencing waarbij gebruik wordt gemaakt van zogenaamde **zinc finger** medicijnen. Dit zijn synthetische medicijnen die zich direct kunnen binden aan uitgekozen sequenties in ons DNA. Zinc finger medicijnen kunnen rechtstreeks voorkomen dat het ZvH gen afgelezen wordt of, verder in de toekomst, 'genomic editing' uitvoeren, waarbij het slechte gen in zijn geheel eruit geknipt wordt. Deze technieken staan nog in de kinderschoenen, maar het is goed om te weten dat deze veel belovende nieuwe technieken worden toegepast in de ZvH zodat we hopelijk een continue verbetering kunnen zien in ons vermogen om de ziekte aan te pakken.

Boven- en onderburen van huntingtine

Iedereen hoopt op een doorbraak voor gene silencing, maar we moeten voorzichtig zijn en niet op één paard wedden. Gene silencing medicijnen alléén zijn misschien niet genoeg om de ZvH volledig een halt toe te roepen. De meeste onderzoekers onderkennen dat verschillende behandelingen, die verschillende aspecten van de ZvH aanpakken, nodig zullen zijn. Daarom was de sessie over de 'upstream' en 'downstream' buur-moleculen van huntingtine als mogelijke therapeutische doelwitten ook belangrijk.

Hiermee bedoelen we de buur-moleculen vlak voor en na de productie van het huntingtine eiwit. De eerste stap op weg naar eiwitproductie is de vorming van een RNA 'boodschapper molecuul' waarbij het ZvH gen als model wordt gebruikt. Dit proces van **RNA productie** is de 'upstream' of 'boven'-buur. De 'downstream' (of 'onder')-buur is het molecuul dat gevormd wordt nadat er nog kleine chemische signalen aan het al gevormde eiwit worden toegevoegd. Deze zogenaamde **post-translationele modificaties** bepalen hoe het eiwit behandeld wordt in de cel.

Waarom zou men zich focussen op deze buur-moleculen? Ze lijken zo op het mutante huntingtine zelf, dus kleine veranderingen in deze processen kunnen misschien een grote invloed hebben op de vele slechte effecten van eiwit.

Melissa Moore (Universiteit van Massachusetts) legde uit hoe het misschien mogelijk is om de RNA fabriek van de cel te gebruiken om de ZvH te behandelen. Medicijnen die het RNA direct aanpakken kunnen niet oraal ingenomen worden, er is een operatie nodig om ze in de hersenen te krijgen. Het voordeel van het aanpakken van de RNA fabriek, in plaats van het RNA zelf, is dat zogenaamde 'small molecule' medicijnen (chemicaliën met een laag molecuulgewicht die wel als pil ingenomen kunnen worden) misschien wel werken.

In de praktijk kan dit betekenen dat zowel het RNA als de RNA fabriek wordt aangepakt. Van het eiwit SPT4 bijvoorbeeld, is recent ontdekt dat het betrokken is bij het aflezen van lange CAG herhalingen in ons DNA. Een medicijn dat SPT4 aanpakt, kan bijvoorbeeld de werking van gene silencing medicijnen (met als doelwit het mutante huntingtine gen) verbeteren. Medicijnen die de RNA-fabrieken in de cel als doelwit hebben worden al getest in ziektes als cystic fibrosis (taaislijmziekte) en een soortgelijke aanpak wordt ook in de ZvH bestudeerd.

Naoko Tanese (New York Universiteit) besprak een intrigerende nieuwe functie van het huntingtine eiwit. Huntingtine heeft vele functies en er worden vaak nieuwe functies ontdekt. Tanese's team ontdekte dat huntingtine vaak samen aanwezig is met verschillende RNA boodschapper moleculen. Dat suggereert dat een van de functies van huntingtine het vervoeren van RNA rond de cel is. Wat nog extra intrigerend is, is dat het lijkt alsof het huntingtine eiwit misschien zijn eigen RNA boodschapper molecuul in de cel vervoert. Het begrijpen van alle basale functies van huntingtine is belangrijk omdat het moment naderbij komt dat we in patiënten kunnen ingrijpen in de productie en functies van huntingtine.

Nu richten we ons op de 'downstream' of 'onder'-buur: **Lisa Ellerby** gaf een overzicht van het arsenaal aan chemische labels ('tags') die aan verschillende gedeelten van het huntingtine eiwit kunnen worden toegevoegd. Verschillende moleculaire machines, enzymen genaamd, kunnen

die labels toevoegen of verwijderen, afhankelijk van de situatie waarin de cel verkeert.

Hoe weten we welke labels en welke enzymen het belangrijkst zijn? Om deze vraag te beantwoorden, stelde **Marcy MacDonald** van het Massachusetts General Hospital voor dat we misschien de ongewone eigenschap van de ZvH mutatie in ons voordeel kunnen benutten. We weten dat het mutante huntingtine eiwit giftiger wordt als het meer glutamine bouwstenen bevat, omdat elke bouwsteen overeenkomt met een 'CAG' uit het ZvH gen. MacDonald heeft verschillende huntingtine eiwitten gemaakt met verschillende aantallen glutamine. De modificaties die gevonden worden in de langere eiwitten zouden wel eens de belangrijkste kunnen zijn waar we ons op moeten richten.

Dimitri Krainc (ook van het Massachusetts General Hospital) bracht ons een update over een type post-translationele modificatie, **acetylatie**. Het plakken van een 'acetyl' groep aan het huntingtine eiwit, geeft cellen het signaal om het eiwit op te ruimen door het af te breken. Het HDAC4 enzym verwijdert acetyl groepen. Dus de verwachting is dat het verlagen van HDAC4 activiteit een gunstig effect zal hebben. Toen Krainc's groep cellen in kweek bracht zonder HDAC4, vonden ze aanwijzingen dat meer huntingtine opgeruimd werd.

Een lopende medicijnstudie draait om het HDAC enzym, sirtuin-1. Selisistat - een geneesmiddel dat de activiteit van sirtuin-1 verlaagt - wordt op het moment getest in Europa in een studie genaamd PADDINGTON. Krainc's team heeft gevonden dat het medicijn zoals verwacht zorgt voor verhoogde acetylatie door sirtuin-1. De gepubliceerde resultaten van de eerste fase van de trial zullen ons hopelijk meer vertellen.



Wed niet op één paard. (of, zoals het Engels spreekwoord luidt: Leg niet al je eieren in één mand). Er worden verschillende invalshoeken voor het behandelen van de ZvH bestudeerd. Dus als er een niet werkt zijn er nog genoeg andere opties.

Klein is fijn

Medicijnjagers zijn een beetje geobsedeerd door zogenaamde **small molecules** of **kleine moleculen** (chemicaliën met een laag molecuulgewicht). Grote of complexe chemicaliën zijn vaak geen goede kandidaten als geneesmiddel, want ze zijn gewoonlijk instabiel en hebben moeite om de hersenen te bereiken. Dus het ideale geneesmiddel is een klein molecuul die een gekozen doelwit aanpakt. Medicijn-ontwikkelaars brengen chemische veranderingen aan om gewenste eigenschappen toe te voegen en bijwerkingen te verkleinen.

Een gebied waar medicijnontwikkeling het afgelopen jaar grote vooruitgang heeft geboekt is **phosphodiesterase (PDE) inhibitie**. **Vahri Beaumont** van het CHDI en **Chris Schmidt** van Pfizer presenteerden samen de resultaten van hun samenwerking. Vorig jaar hoorden we hier over synapsen - de chemische connecties die signalen uitzenden tussen neuronen - en de PDE enzymen die de signaal moleculen aan de uiteinden van de synapsen afbreekt. We weten dat de synaptische functie in de ZvH is aangedaan, en dat dit gerelateerd lijkt te zijn aan de functie

van PDE enzymen. Omdat connecties in de hersenen erg belangrijk zijn, is er de hoop dat herstel van de synaptische functie de symptomen in de ZvH verbetert - en als we geluk hebben, kan het ook het afbraakproces remmen.

Er zijn vele PDE enzymen en zorgvuldig onderzoek wijst PDE9 en PDE10 aan als meest betrokken bij de ZvH en de meest waarschijnlijk kandidaat als doel voor medicijnen. Door nog levende hersenplakjes uit een ZvH-muis te bestuderen, kunnen we abnormaal elektrisch gedrag op het spoor komen. Beaumont rapporteerde dat medicijnen die PDE 9 en 10 remmen gunstige elektrische eigenschappen in deze hersenplakjes herstelden. Nog mooier was dat er ook vooruitgang werd geboekt in de lange-termijn functies die ten grondslag liggen aan het leren en het geheugen.

Schmidt kondigde Pfizers goed doordachte plan aan om PDE remmers door te schuiven van muizen naar menselijke studies. PDE10, het meest veelbelovende doelwit, is de voorkeur kandidaat. Als eerste zal Pfizer dierstudies uitvoeren naar de veiligheid en effectiviteit van het geneesmiddel. We kunnen mensenhersenen niet in plakjes snijden en er elektroden in steken, dus we hebben biomarkers nodig om ons een vroeg idee te krijgen of het medicijn doet wat we willen dat het doet. Dit is het zelfde principe dat we eerder noemden voor de gene silencing studies. Voor Pfizer betekent dit dat ze nieuwe hersenscan technieken moeten ontwikkelen om naar het functioneren van synapsen in mensen te kijken.

Pfizers planning voor de PDE10 remmer: onderzoeken in mensen tegen eind 2012 en een grotere 6-maandensstudie in 2013-14. "Dit gaat niet over halsoverkop in een trial springen... maar over een klinisch experiment," zegt Schmidt, "dus succes of niet, we zullen er veel van leren".

KMO remmers was één van de grote ZvH therapie verhalen van 2011. KMO is een enzyme dat de balans verandert tussen de twee chemicaliën Kyna, dat zenuwcellen beschermt, en Quin, dat ze juist schade berokkent. Over een geneesmiddel ontwikkeld door Paul Muchowski's groep, JM6, werd gerapporteerd dat het de activiteit van KMO verlaagde en ZvH muizen in staat stelde langer te leven. **Ladislav Mrzljak** onthulde CHDI's beste kandidaat KMO remmer - **CHDI-246**. Dit speciaal ontworpen medicijn heeft veelbelovende eigenschappen en lijkt tot nu toe gezonde veranderingen te veroorzaken in de chemische processen in de hersenen en lijkt ook veilig te zijn. Interessant genoeg komt CHDI-246, net als JM6, niet in de hersenen terecht. In plaats daarvan lijkt het positieve effecten te hebben door KMO te remmen in bloedcellen. Dit is een nieuwe en innovatieve aanpak op de ontwikkeling van medicijnen voor de hersenen, maar als het werkt, zal het waarschijnlijk wel aanslaan.

CHDI zal doorgaan met het testen van CHDI-246 in drie verschillende ZvH muismodellen. Dat is een rigoureuze aanpak dan voor de meeste medicijnen gebruikt wordt, maar we denken dat het van cruciaal belang is om medicijnen op deze manier te testen om er zeker van te zijn dat alleen de beste medicijnen het stadium bereiken van dure en tijdsintensieve menselijke studies.

Een ander groot farmaceutisch bedrijf, Novartis, heeft onlangs een menselijke studie naar ZvH afgerond. **Graham Bilbe** beschreef hoe hun medicijn, **Mavoglurant**, de glutamaat receptoren in de hersenen blokkeert en bedoeld is als behandeling voor ZvH symptomen, vooral tegen de onwillekeurige bewegingen. De resultaten van de studie zullen snel bekend worden gemaakt. Een belangrijke les die we hier leren is hoe lang het duurt om een idee om te zetten in een medicijn. Het idee om glutamaat receptoren te blokkeren begon tientallen jaren geleden en na jaren intensief werk wordt het nu pas getest in patiënten.

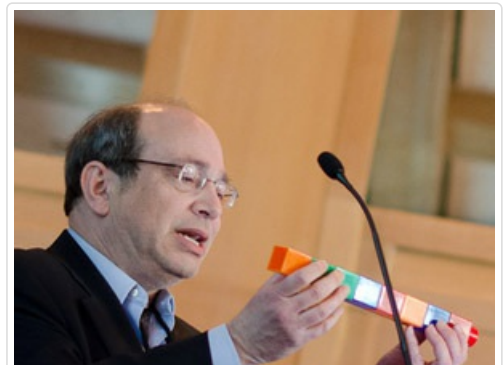
In één keer goed

Met al deze medicijnen die op het punt staan getest te worden, is het van cruciaal belang dat de volgende generatie ZvH studies in mensen op een slimme en efficiënte manier gebeurt. Medicijnen testen is ontzettend duur, dus het is belangrijk dat het in één keer goed is. Gelukkig is dit een onderzoeksgebied in de ZvH waar grote vooruitgang is geboekt en we denken dat we er nu klaar zijn om de volgende medicijnen uit de wachtrij te testen.

Aan het front van CHDI's klinische trial pogingen staat **Christina Sampaio**. Als het voormalige hoofd van het European Medicines Agency, brengt Sampaio veel ervaring met zich mee wat betreft het testen en goedgekeurd krijgen van medicijnen. Haar inspanningen zijn nu scherp gericht op de ZvH! Sampaio, die niet bang is haar controversiële meningen te uiten, stelt dat we de pogingen die ons in het verleden geen succes brachten, achter ons moeten laten. We moeten slimme studies uitvoeren, in plaats van grote of lange trials, stelt ze.

Sampaio deelde ook haar opvatting dat nieuwe behandelingen bij voorkeur direct op mensen met symptomen van de ZvH getest moet worden zodat het meteen mogelijk is de effectiviteit te beoordelen. Behandelingen die goed werken kunnen dan getest worden zodat we kunnen zien of ze kunnen verhinderen dat symptomen zich toch ontwikkelen. Ze herhaalde ook eerdere ideeën dat een combinatie van meerdere behandelingen met verschillende effecten nodig kunnen zijn om de ZvH aan te pakken.

Als markering van het eind van een tijdperk en tevens het begin van een nieuw tijdperk, presenteerde **Sarah Tabrizi** (University College London) de laatste data over een periode van 3 jaar van de internationale TRACK-HD studie. TRACK-HD richtte zich op het identificeren van de beste combinatie van metingen voor het testen van medicijnen in verschillende stadia van de ZvH - de **biomarkers** waar we het eerder over hadden. Tabrizi liet zien hoe de **TRACK-HD gereedschapskist** gebruikt kan worden om te bepalen hoeveel mensen nodig zijn voor een trial van elk medicijn en welke biomarkers het best gebruikt kan worden tijdens het testen.



Neil Aronin gebruikt grote Lego blokken om uit te leggen hoe 'gene silencing' medicijnen afgebroken worden tot kleinere moleculen met eigen bijwerkingen. Rechten Foto: Lev Blumenstein, CHDI.

TRACK-HD identificeerde de hersenveranderingen die optreden lang voor de formele diagnose van symptomen in de ZvH. Dat klinkt misschien zorgwekkend, maar je kan het ook zien als een goed teken, omdat het suggereert dat de hersenen eigenlijk erg goed zijn in het compenseren van de schade. Oftewel, zoals Tabrizi het noemt: “Er is nog veel dat we kunnen redden”.

Met dit in het achterhoofd kondigt Tabrizi een nieuwe studie aan, **TrackOn-HD**, gericht op het onderzoeken van deze functionele veranderingen in ZvH hersenen voordat tekenen van de ziekte zich manifesteren. Dit om ons te helpen begrijpen hoe de hersenen compenseren voor deze veranderingen, en hopelijk ook om biomarkers te vinden voor studies in nog symptoomloze ZvH-patiënten.

In perspectief van het grote geheel

De discussie over het begin van de ZvH symptomen was het startpunt voor **Mark Guttman** (Centre for Movement Disorders, Ontario) voor een open gesprek over hoe de Ziekte van Huntington te definiëren is. Is de ZvH al aanwezig bij de geboorte? Begint ze wanneer een neuroloog de diagnose stelt of is er een ‘spectrum’ van symptomen dat zich geleidelijk in de loop der jaren ontwikkelt? Dit is een belangrijk onderwerp, want de diagnose dat de ziekte is begonnen wordt gewoonlijk gebruikt bij het nemen van belangrijke beslissingen over werk en gezinsplanning. En het bepaalt ook de toegang tot klinische trials en goedkeuring van nieuwe medicijnen.

Het onderwerp is waarschijnlijk minder controversieel dan je zou denken als je de sterke meningen hierover hoort. Zowel patiënten als geneesheren zijn zich bewust van de ‘kleine’ veranderingen die voorafgaan aan de ‘formele’/‘officiële’ diagnose van de ZvH. Het enige wat misschien nodig is om tot overeenstemming te komen is een betere beschrijving. Een discussie met de gehele globale ZvH gemeenschap om dit onderwerp helemaal uit te werken, is al begonnen.

Met zijn afsluitend praatje, keek **Michael Hayden** (University of British Columbia) ver in de toekomst. Recente cijfers suggereren dat de ZvH misschien wel twee keer zo vaak voorkomt dan altijd werd gedacht. Dit, gecombineerd met een ouder wordende bevolking, kan volgens Hayden leiden tot een situatie waarbij de ZvH een relatief veel voorkomende ziekte zal zijn met de meeste gevallen onder ouderen. Een situatie waarmee men in de gezondheidszorg rekening moet houden. Ondertussen zullen Hayden’s studies in sperma monsters naar de toe- of afname van CAG-herhalingen, de betrouwbaarheid vergroten van genetisch onderzoek in mensen met een risico voor de ZvH.

Een nieuw tijdperk

Wij hadden hoge verwachtingen van de 2012 Therapeutics Conference en we zijn niet teleurgesteld. Een nieuw tijdperk in de medicijnontwikkeling voor de Ziekte van Huntington gaat beginnen met een aantal nieuwe, voor de ZvH op maat gemaakte therapiën die getest gaan

worden in patiënten. De therapiën zijn gebaseerd op kennis die zorgvuldig verzameld is sinds de ZvH mutatie bijna twintig jaar geleden ontdekt werd. Dit brengt ons in een geheel andere positie dan waar we vijf jaar geleden nog stonden.

Niet alleen hebben we nu medicijnen om te testen - en nog meer in de pijpleiding - maar we hebben ook een duidelijk idee hoe ze getest kunnen worden, dankzij studies als TRACK-HD. Toekomstige klinische studies zullen goed, slim en efficiënt uitgevoerd worden. Er is geen garantie dat een experimentele behandeling zal werken, maar we kunnen er wel op vertrouwen dat de studies en de geteste medicijnen zo goed mogelijk zijn.

Hou de komende maanden en jaren vooral je oren en ogen open voor nieuws over PDE-remmers en 'gene-silencing' studies. Op deze plek zal je het laatste nieuws blijven horen over onderzoek naar ZvH behandelingen.

Het inschrijfgeld van Dr. Wild en Dr. Carroll voor de Therapeutics Conference werd kwijtgescholden door de CHDI Foundation, Inc., sponsors van de Conferentie. Maar hun aanwezigheid werd mogelijk gemaakt door HDBuzz en het European HD Network met geld wat niet afkomstig was van het CHDI. Het CHDI had geen inspraak in de selectie van onderwerpen noch de verslaggeving op HDBuzz. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

post-translationele modificatie toevoeging van kleine chemische labels aan een eiwit nadat dit gevormd werd. Deze labels veranderen vaak de locatie of functie van het gelabelde eiwit..

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

effectiviteit een maat voor de werkzaamheid van een behandeling.

glutamaat een signalerende stof in de hersenen, of "neurotransmitter" genoemd

glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.

acetyl Een chemisch label dat kan worden toegevoegd aan eiwitten of ervan kan worden verwijderd.

allel een van de twee kopieën van een gen.

PDE10 een eiwit in de hersenen dat een goed doel voor medicijnen en een biomarker kan zijn voor de ZvH. PDE10 wordt haast exclusief gevonden in delen van de hersenen waar hersencellen sterven als gevolg van de ZvH.

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

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

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

© 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/079>