

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

## Interview: CHDI's wetenschappelijk team



HDBuzz interviewt de top wetenschappers van het CHDI, de grootste fondsverstrekker voor ZvH onderzoek ter wereld

Geschreven door Dr Ed Wild op 16 augustus 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 18 mei 2012

---

*De 2012 Huntington's Disease Therapeutics Conference bracht een flinke dosis opwindend nieuws en optimisme voor mensen die wanhopig wachten op een effectieve behandeling van de ZvH. HDBuzz interviewde enkele van de toonaangevende wetenschappers van CHDI Foundation, Inc, de conferentieorganisator.*

## Wat is het CHDI?

Het blijft ons verbazen dat veel mensen uit ZvH families nooit van het CHDI hebben gehoord terwijl het CHDI met voorsprong werelds grootste financier is van onderzoek naar de ZvH.

De structuur en missie van het CHDI zijn hoogst ongebruikelijk - niet alleen met betrekking tot de ZvH, maar in elk onderzoeksgebied. In veel opzichten lijkt het CHDI op een commercieel farmaceutisch bedrijf - het heeft een beheersstructuur, heeft veel "onderzoeksdoelen" in de pijnpijn en maakt gebruik van medicijnenjagende wetenschappers met ervaring in de farmaceutische industrie. Toch is het CHDI een non-profit organisatie, volledig gefinancierd door schenkingen zonder dat het een financieel rendement hoeft te leveren aan aandeelhouders. CHDI's belangrijkste motivatie is tijd, niet geld. Uniek is dat het CHDI zich volledig richt op het ontwikkelen van behandelingen van één ziekte - Huntington - en even ongewoon is dat het geen eigen laboratoria bezit, in plaats daarvan richt het zich op onderzoek via samenwerkingen met academische en commerciële onderzoekers.



Robert Pacifici, CHDI's Wetenschappelijk Directeur  
Foto of beeldvorming:  
Blumenstein/CHDI

Ons interview tijdens de Conferentie van 2011 belichtte deze ongebruikelijke aanpak in detail. Dit jaar willen we ons concentreren op wat nieuw is en op het tastbare gevoel van opwinding tijdens de Conferentie van 2012 rond de komende testen met nieuwe medicijnen tegen de ZvH.

## Een spannende tijd voor medicijnen

Zoals blijkt uit onze tweets en verslagen van de conferentie is er een echt gevoel dat 2012 het begin zal markeren van een nieuw tijdperk voor de ZvH geneesmiddelenontwikkeling.

Verschillende langverwachte gene silencing-studies (het uitschakelen van genen) op mensen zijn in voorbereiding, en CHDI's parallelle inspanningen om nieuwe medicijnen te produceren die specifiek gericht zijn op verschillende problemen van de ziekte hebben grote vooruitgang geboekt.

Als eerste hebben wij aan Robert Pacifici, wetenschappelijk directeur van het CHDI, gevraagd wat de verschillen zijn tussen deze aankomende studies en wat we vroeger reeds hebben gezien. Drie zaken maken hem optimistisch antwoordde hij. "Om te beginnen is er het aantal doelpogingen. We hebben heel wat in de pijpleiding dat zich in een vergevorderd stadium bevindt. Ten tweede is er diversiteit. Indien we ons op slechts één aanpak zouden focussen zou ik ongerust zijn, maar dat doen we niet - er is sprake van diversiteit."

Pacifici en zijn leidinggevende medewerkers voor scheikunde en biologie, Celia Dominguez en Ignacio Munoz-Sanjuan, zijn terecht trots op de medicijnen die ze zorgvuldig hebben ontwikkeld en getest. Een ding dat de volgende generatie van experimentele medicijnen onderscheidt is dat ze speciaal werden ontwikkeld voor de ZvH en niet omgebouwd werden vanuit andere ziekten - of, zoals Dominguez het zegt: "deze moleculen werden van nul opgebouwd".

De derde verandering waar het CHDI naar streeft, gaat naar de kern van wat onderzoekers motiveert om een klinische studie uit te voeren. "We hebben alles ontworpen op een manier zodat er alle kans van slagen is - maar als ze toch falen", aldus Pacifici, "zijn ze nog steeds informatief. Alles zal een definitief resultaat gaan geven"

“

“Er is alle kans van slagen - maar als de klinische onderzoeken niet lukken zijn ze nog steeds informatief. Alles zal een definitief resultaat gaan geven

”

Dat vereist twee fundamentele aanpassingen aan de manier waarop studies worden uitgevoerd. Eerst moet men de medicijnen uitgebreid testen voor aanvang van onderzoeken met mensen. Zo zijn we zeker dat ze doen wat we beogen.

Ten tweede moet de studie zo zijn ontworpen dat de resultaten zinvol zijn, zowel bij een positief als bij een negatief resultaat.

Gezien de financiële- en tijdskosten van studies, zegt Pacifici, is het onvoldoende om bij een negatief resultaat het waarom niet te kennen. CHDI's studieopzet maakt gebruik van drie lagen 'biomarkers' om effecten van een geneesmiddel te volgen, vanaf het raken van het doel tot het hebben van een "betekenisvol biologisch effect" op de ziekte. "Het is nog steeds mogelijk, zelfs met deze werkwijze, dat de ZvH niet wordt aangepakt, maar ik weet dat als ik het doel heb geraakt en de ziekte niet wordt genezen, ik deze piste moet verlaten".

Als een voorbeeld van CHDI's benadering verwijst Pacifici naar caspase-6, een enzym waarvan men dacht dat het belangrijk was bij het splitsen van het huntingtine eiwit in giftige fragmenten. CHDI heeft dit enzym intensief bestudeerd en heeft medicijnen ontwikkeld om de activiteit ervan te verminderen. Maar hoe meer ze ontdekten hoe minder veelbelovend het werd als benadering voor een behandeling, en het moeilijke besluit werd genomen om het programma te stoppen. Maar het CHDI heeft de caspase-6 piste niet zomaar verlaten, zegt Pacifici. "We zorgden ervoor

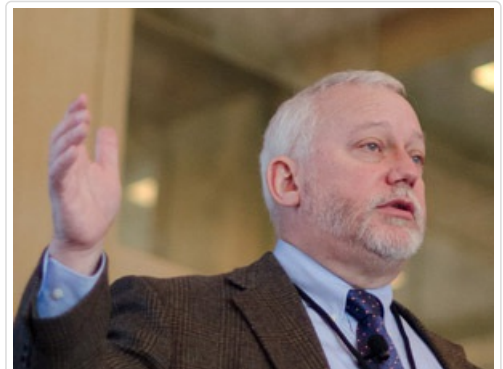
dat het project behoorlijk werd afgesloten en we publiceren onze bevindingen, zodat iedereen die geïnteresseerd is de draad terug kan oppakken. We zullen blij zijn als blijkt dat we fout zaten .”

## A new approach

Met gene silencing (het uitschakelen van genen) en opwindende medicijnen zoals fosfodiësterase (PDE)-remmers en KMO-remmers die snel de klinische fase naderen zou dit een goed moment zijn voor CHDI, als het een gewoon farmaceutisch bedrijf zou zijn, om tijdelijk te stoppen met inspanningen om nieuwe doelen te ontdekken en nieuwe moleculen te ontwikkelen. In plaats daarvan heeft de Stichting zojuist een nieuwe aanpak voorgesteld voor het bestuderen en ontwikkelen van behandelingen voor ZvH: systeembioïogie.

Keith Ellison is CHDI's nieuw benoemde vice-president voor systeembioïogie. "Biologische systemen" verduidelijkt Ellison, "hebben een eigen interne dynamiek die je niet kan begrijpen door één voor één de individuele onderdelen te bestuderen. Wij moeten de delen als één geheel bestuderen in plaats van elk deel apart."

Dit klinkt zo voor de hand liggend dat we ons afvragen waarom men daar anders over zou denken. Ellison gaat even terug in de tijd. "De revolutie van de moleculaire biologie veranderde fundamenteel onze manier van denken over biologie. We evolueerden van een toestand waar we keken naar de werking van gehele systemen , naar systemen die tot op atomair niveau uitgerafeld werden. Maar het is heel duidelijk dat biologische systemen veel complexer zijn dan dat."



Keith Ellison, CHDI's nieuwe Vice-President voor Systeembioïogie.  
Foto of beeldvorming: Blumenstein/CHDI

Kan best zijn, maar is de ZvH in feite geen eenvoudig probleem - één genetische hapering die het afsterven van hersencellen veroorzaakt? Niet echt, zegt Elisson. Een cel met de ZvH-mutatie is "veranderd van aard" - niet dood. Zij leeft nog, maar is fundamenteel gewijzigd. De uitdaging is om uit te vinden hoe ze werd gewijzigd, en vervolgens hoe we haar terug in een betere toestand kunnen brengen.

Ellison gelooft dat systeembioïogie een nieuwe benadering brengt voor de ontwikkeling van medicijnen. "Conventionele wijsheid zegt dat als wij een medicijn ontwikkelen dat op één punt het systeem wijzigt, wij de manier kunnen wijzigen waarop het systeem als geheel functioneert. Maar medicijnen hebben veel verschillende effecten, en misschien is het het samenspel van deze effecten dat op een of andere manier wijzigingen aan het systeem aanbrengt."

Op een bepaalde manier is het alsof systeembioïogie ons bewust maakt van het feit dat we altijd met systemen te maken hadden, mogelijk zonder dat te beseffen. Ellison gebruikt de volgende analogie. "Als ik met een naald tegen een ballon druk ontploft deze. Als ik met mijn hand op vele

punten druk verandert de ballon van vorm. Met biologie is dat hetzelfde. Hoe voorzichtiger ik druk hoe meer kans ik maak dat het van toestand verandert.

Openheid en de bereidheid tot delen zijn belangrijke aspecten waarom CHDI in systeembioologie is gestapt. De Stichting heeft veel academische en industriële partners, en heeft als doel om die gaten te dichten waar de traditionele manier van werken het niet altijd goed doet. "Het belangrijkste dat CHDI kan doen is bouwen aan de database - wat zijn de juiste modellen die we nodig hebben en welke mechanismen veroorzaken de ziekte - wanneer we deze dingen samen brengen in een groot geheel kunnen we starten met ZvH programma's in de farmaceutische industrie, want we hebben de biologie gedaan."

## “Big pharma”

Het was een wisselvallig jaar voor de farmaceutische industrie en de ZvH. ZvH-families waren begrijpelijkerwijs teleurgesteld toen Novartis bekend maakte te stoppen met hun neurodegeneratief ziekteprogramma, met inbegrip van hun ZvH werk.

“

“Onze strategie was ervoor te zorgen dat niets dat op het kritische pad ligt aan onze controle ontsnapt”

”

Ondertussen kondigde Pfizer, een andere geneesmiddelenreus, gunstige voorlopige resultaten aan van de samenwerking met CHDI, om PDE medicijnen te ontwikkelen die het functioneren van de synaptische verbindingen tussen neuronen verbeteren. Pfizer is nu van plan een klinische studie te organiseren die al in 2013 kan beginnen.

Pacifici blijft positief over de soms onvoorspelbare betrokkenheid van commerciële farmaceutische bedrijven in het ZvH onderzoek. “Omdat het CHDI op lange termijn kan denken en de financiële middelen heeft” zegt hij, “kunnen we dit overstijgen. Het is teleurstellend als een bedrijf andere prioriteiten kiest, maar onze strategie is om er voor te zorgen dat niets dat op het kritische pad ligt buiten onze controle valt”.

## Kleine zaadjes

CHDI heeft zichzelf dit jaar heruitgevonden met een nieuw logo - een boom gemaakt van verbonden structuren - dat de chemie voorstelt van molecuulmoleculen, of mogelijk ook Ellison's biologische systemen. Het is een toepasselijk beeld omdat is gebleken dat de zaailingen die het CHDI de afgelopen 7 jaar geplant en verzorgd heeft, kwetsbaar zijn en moeilijk te cultiveren. Maar er leeft een echt gevoel, zowel binnen de Stichting als binnen de wereldwijde gemeenschap van ZvH onderzoekers, dat hun inspanningen zullen worden beloond, en dat de komende proeven met medicijnen “specifiek ontworpen met de ZvH in het achterhoofd” vrucht zullen dragen. Of, ten minste toch, bescherming zullen bieden tegen de storm.

---

*Het inschrijvingsgeld van Dr. Wild en Dr. Carroll voor de Therapeutics Conference werd kwijtgescholden door de CHDI Foundation, Inc.. 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**

**huntingtine eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/085>