

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

Fosfodiesterase inhibitoren: nieuwe ZvH medicijnen die spoedig de testfase in gaan.



CHDI en Pfizer melden interessante dierproeven en plannen een humane test met een medicijn gericht op fosfodiesterase

Geschreven door Carly Desmond op 18 november 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Jaco Wessels

Origineel gepubliceerd op 7 juni 2012

Tijdens het ZvH therapeutische conferentie van dit jaar, kondigden Pfizer Pharmaceuticals en CHDI Foundation grote plannen aan voor een nieuw ZvH medicijn dat zich richt op fosfodiesterasen. Wat is er zo interessant aan dit medicijn en op welk termijn kan dit eventueel op de markt komen?

Fosfo-di-watte?

De meeste mensen hebben wel van Viagra gehoord. Maar weinigen weten dat de 'kleine blauwe pil' oorspronkelijk bedoeld is als een middel tegen hoge bloeddruk. Pas tijdens de klinische testen bleek dat het een - ahum - onverwacht neveneffect had.

Viagra is één van de medicijnen uit de serie **fosfodiësterase remmers** (uitgesproken als fos-fo-di-ester-ase), die gebruikt worden voor behandeling tegen een scala van kwalen zoals hartziekten en astma. Deze medicijnen werken allemaal op een vergelijkbare manier maar hebben verschillende effecten in het lichaam. Ze zijn zo divers dat enkele fosfodiësterase remmers nu onderzocht worden voor de behandeling tegen de ZvH.

Om te begrijpen wat het nut van fosfodiësterase remmers voor de ZvH is, moeten we eerst iets uitleggen over fosfodiësterasen zelf en hoe deze werken in onze hersenen.



Viagra, wereldwijd gebruikt als middel tegen impotentie, werkt als een fosfodiesterase inhibitor.

Neuronen moeten verbinden

Dankzij onze neuronen, en doordat ze verbindingen met elkaar aanmaken, kunnen we denken en bewegen. Elk neuron speelt een specifieke rol in het maken en afleveren van berichten in ons lichaam. Eén neuron kan vele duizenden verbindingen maken.

Berichten worden van de ene naar de andere neuron doorgegeven via chemische signalen die we neurotransmitters noemen. Als in een estafette race stuurt het neuron een neurotransmitter naar een ander neuron. Dat zet een serie van gebeurtenissen in gang die het ontvangende

neuron voorbereidt om het bericht verder door te geven.

Neurotransmitters worden ‘eerste boodschappers’ genoemd omdat zij het eerste signaal zijn dat een neuron een bericht heeft afgevuurd. Binnenin de neuronen zijn de ‘tweede boodschappers’, bijvoorbeeld de chemicaliën **cyclisch AMP** en **cyclisch GMP**, die het gedrag van het ontvangende neuron verandert als reactie op het eerste bericht.

Dit proces is vergelijkbaar met een postbode die een brief wil afleveren. Als hij op de deur klopt wordt er opengedaan door een kind. Dus vraagt de postbode aan het kind om het bericht door te geven aan zijn moeder. In dit voorbeeld is de postbode de neurotransmitter (of eerste boodschapper), die het bericht naar het huis brengt. In het huis geeft het kind (de tweede boodschapper) het bericht door aan de moeder.

De tweede boodschappers, cyclisch AMP en cyclisch GMP, zijn erg belangrijk voor de hersensfuncties. Ze kunnen onder andere genen aan- en uitzetten via interactie met zogenaamde ‘transcriptie factoren’.

Dus ondanks dat neurotransmitters slechts kort een signaal afgeven door in de cel AMP en GMP niveaus te veranderen, hebben ze een grote invloed op een neuron door te communiceren met transcriptiefactoren en zo genen aan- en uit te zetten.

Om te kunnen groeien en leren, moeten neuronen aangepast worden aan de hand van de berichten die ze krijgen. De signalen van de tweede boodschappers zijn erg belangrijk voor het dagelijkse leren en opbouwen van herinneringen. Genen die aangezet zijn door verhoogde concentraties van tweede boodschappers zorgen dat verbindingen met andere neuronen sterker worden of juist verloren gaan. Variaties in de sterkte van die verbindingen maakt het mogelijk dat we herinneringen opslaan en vaardigheden leren.

Het juiste gehalte van cyclisch AMP en GMP is dus erg belangrijk. Neuronen die signalen niet goed kunnen opvangen of interpreteren zullen hun verbindingen verliezen, waardoor ze kunnen sterven.

Waarom nu fosfodiësterasen in de hersenen?

En nu eindelijk, de belangrijke taak van fosfodiësterasen. Fosfodiësterasen schakelen cyclisch AMP en GMP uit door hun chemische structuur af te breken.

Omdat fosfodiësterasen de signalen van de tweede boodschappers dempen, zullen medicijnen die fosfodiësterase afremmen - fosfodiësterase remmers - ervoor zorgen dat er meer cyclisch AMP en GMP is, en daarmee de signalen versterken.



CHDI en Pfizer hebben veel werk verzet in diertesten om aan te tonen dat dit medicijn interessant is. Ze hebben ook een snel en verantwoordelijk pad uitgestippeld naar klinische testen om te kijken of dit medicijn doet wat we allemaal hopen – een effectief behandeling voor de ZvH.

Normaalgesproken zijn fosfodiësterasen in de hersenen iets positiefs - te veel cyclisch AMP en GMP leidt tot overstimulatie van de neuronen. Altijd als het om chemicaliën in de hersenen gaat, moeten we een gevoelig evenwicht bewaren.

”

Het striatum, onleesbare berichten en nieuw hoop

Wetenschappers ontdekten dat het gehalte cyclisch AMP in het striatum van ZvH muizen lager was dan normaal. Misschien verklaart dat waarom dit hersengebied zo gevoelig is voor de effecten van de ZvH.

Ondanks dat neurotransmitters de juiste signalen doorgeven aan kwetsbare cellen in ZvH hersenen, kan het lagere gehalte van tweede boodschapper ervoor zorgen dat die cellen de informatie niet goed verwerken.

Een team wetenschappers van het CHDI, geleid door Dr Vahri Beaumont, is erg geïnteresseerd in het meten van communicatie tussen neuronen. Ze wachten liever niet af tot de neuronen afsterven, maar ontwikkelen testen die veranderingen in communicatie kunnen vaststellen.

Samen met specialisten op het gebied van communicatie tussen neuronen, heeft Beaumont en haar team testen ontwikkeld die de communicatie nauwkeurig meet. Met deze testen konden ze aantonen dat de communicatie duidelijk verandert in ZvH hersenen, met name in het striatum - het hersengebied wat het meest gevoelig is voor de ZvH.

Ze vinden telkens dat de kwetsbare neuronen in het striatum van ZvH muizen erg onrustig en te actief zijn.

Nieuw menselijk medicijn in aankomst

Om deze hyperactiviteit tegen te gaan, is het CHDI een samenwerking aangegaan met Pfizer. Deze grote farmaceutische multinational heeft al medicijnen ontwikkeld die werken als fosfodiësterase inhibitor, onder andere Viagra. Dus ze hebben veel ervaring wat kan helpen het probleem op te lossen.

Eén van Pfizers fosfodiësterase inhibitoren, TP-10, remt een bepaalde soort fosfodiësterase die in verhoogde mate voorkomt in hersendelen die kwetsbaar zijn voor de ZvH.

De resultaten bij ZvH muizen die behandeld zijn met TP-10 zijn erg hoopgevend. Niet alleen zagen de wetenschappers motorische verbeteringen bij de muizen, maar ze zagen ook een verminderde afname van neuronen in het striatum.

Tijdens de jaarlijkse ZvH Therapeutische Conferentie kondigde Pfizer en het CHDI aan dat ze TP-10 en vergelijkbare medicijnen gaan testen bij mensen. Op dit moment sluiten ze de



Berichten tussen de neuronen worden buiten en binnen de cel doorgegeven door neurotransmitters en tweede boodschappers. Vergelijkbaar met een postbode die een brief afgeeft en het kind die het doorgeeft aan de moeder.

dierstudies af en plannen ze voor 2012 en 2013 verschillende humane test studies.

Deze voorstudies zijn belangrijk om te verzekeren dat de medicijnen daar komen waar wij denken dat ze moeten zijn, en daar doen wat ze moeten doen. Als alles gaat zoals gepland dan verwachten we een humane studie van 6 maanden eind 2013 om te bewijzen dat deze medicijnen werken bij ZvH patiënten.

Dit is een goede ontwikkeling. Het CHDI en Pfizer hebben al veel werk verzet bij dieren om aan te tonen dat het medicijn interessant is. Ze hebben ook een kort maar verstandig pad uitgestippeld naar klinische testen die aan moeten tonen dat dit een medicijn is waar we op hopen - een effectief behandeling voor de Ziekte van Huntington.

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

Verklarende woordenlijst

Fosfodiësterase een eiwit dat cyclisch-AMP afbreekt en in vrijwel alle organismen een belangrijke rol heeft bij het reguleren van de stofwisseling op cellulair niveau, maar ook cyclisch guanosinemonofosfaat of cGMP genoemd is een andere cyclisch nucleotide welke een belangrijke rol speelt bij de afbraak van verscheidene biochemische processen in cellen.

transcriptie eerste stap van het recept in een gen om een bepaald eiwit te produceren.

Transcriptie = het maken van een RNA werkkopie van het gen. RNA is een chemische boodschapper die lijkt op DNA.

neuron Hersencel die informatie opslaat en doorgeeft.

© HDBuzz 2011-2017. 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 7 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/086>