

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

## EuroBuzz Nieuws: Dag 2



EuroBuzz nieuws: Dag 2. Ed en Jeff verslaan vanaf de European Huntington's Disease Network meeting in Stockholm

Geschreven door Dr Ed Wild op 1 oktober 2012

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

Origineel gepubliceerd op 15 september 2012

---

*Ons tweede verslag van de European Huntington's Disease Network 2012 bijeenkomst in Stockholm. Video's van beide EuroBuzz avondsessies zullen volgende week beschikbaar zijn om te bekijken op [HDBuzz.net](http://HDBuzz.net).*

## Zaterdag, 15 september 2012

9:27 - Goedemorgen vanuit Stockholm en welkom op de 2e dag waarop HDBuzz verslag geeft vanuit de European Huntington's Disease Network bijeenkomst.

9:27 - **Jeff:** Elena Cattaneo, van de Universiteit van Milaan, herinnert ons er aan dat dieren het ZvH-gen al 800 miljoen jaar bij zich dragen. Zelfs zee-egels hebben een erg vergelijkbaar gen. Waarom? Wat maakt dit gen zo belangrijk? Om te proberen dit te begrijpen bestudeert Prof. Cattaneo muiscellen die het gen niet hebben. Deze cellen hebben moeite om zich aan elkaar te binden om grotere structuren te vormen. Cattaneo doet erg toffe experimenten - haar team vervangt het muis-ZvH-gen met ZvH-genen van diverse andere diersoorten. Deze aanpak helpt hen om de evolutionaire geschiedenis van dit mysterieuze gen te begrijpen. Als we beter zouden begrijpen wat het ZvH-gen normaal gesproken doet, zouden we betere ideeën kunnen bedenken voor behandelingen.



Elena Cattaneo herinnert ons er aan dat dieren het ZvH gen al 800 miljoen jaar hebben.  
Foto of beeldvorming: Claudio Catalli

9:32 - **Ed:** Elena Cattaneo (Milaan, Italië) vertelt ons dat het huntingtine eiwit bijzonder oud is en wordt gevonden in vele verschillende diersoorten, maar dat het CAG gedeelte relatief nieuw is. Cattaneo onderzoekt de rol van huntingtine in de ontwikkeling van embryo's. De erg vroege hersenstructuren kunnen zich niet vormen zonder huntingtine.

10:20 - **Jeff:** Fred Saudou is erg kleine ruimten aan het bouwen die hem in de gelegenheid brengen om verschillende gedeeltes van muishersencellen te isoleren. Dit helpt enorm om te trachten te begrijpen welke aspecten van deze celfuncties veranderen door de mutatie die de

ZvH veroorzaakt.

10:22 - **Ed:** Saudou: Belangrijke chemicaliën worden getransporteerd naar cellen via blaasjes die vesikels heten. Een enzym dat GAPDH heet levert de brandstof voor vesikels - huntingtine eiwitten koppelen de aangevoerde energie aan de vesikel. Een nieuwe en cruciale uitleg voor wat het is dat huntingtine precies doet. Dus, huntingtine koppelt energiebevoorrading - en transport van essentiële chemicaliën. Dit zou kunnen verklaren waarom de ZvH mutatie cellen schaadt.

10:28 - **Ed:** Lisa Ellerby (Novato, VS) presenteert belangrijke doorbraken in stamcelonderzoek voor de ZvH. Geïnduceerde Totipotente stamcellen (Induced Pluripotent Stem cells / IPS-cellen) zijn stamcellen die gemaakt zijn van monsters van de huid van patiënten en kunnen in andere celtypes worden veranderd. "Over ongeveer een decennium" zouden we de IPS-cellen mogelijk kunnen gebruiken om ZvH patiënten te behandelen, maar momenteel zijn ze nuttig om de ZvH te onderzoeken. Zodra stamcellen gemaakt zijn van monsters van de huid van een patiënt kan de ZvH mutatie gecorrigeerd worden in het laboratorium. Wanneer de ZvH mutaties gecorrigeerd zijn in de van patiënten afkomstige stamcellen kunnen zij nog steeds omgezet worden naar zenuwcellen. Ellerby werkt samen met meerdere centra die zich inzetten om IPS-cellen te ontwikkelen en te onderzoeken met als doel de ZvH te begrijpen en mogelijk te behandelen.

10:51 - **Ed:** Leslie Thompson (Californië, VS): De vroege resultaten van het stamcel consortium laten zien dat de cellen er uitzien als echte zenuwcellen, en zich ook zo gedragen,. IPS-cellen kunnen gebruikt worden om dingen te onthullen over de ZvH in menselijke zenuwcellen die we anders niet zouden kunnen onderzoeken. IPS-cellen kunnen ook gebruikt worden om nieuwe doelwitten voor medicijnen te identificeren, en om medicijnen te testen in menselijke cellen.

11:41 - **Ed:** Bev Davidson (Iowa, VS) geeft een update over huntingtine verlagende of 'gen uitschakelende' therapieën - de meest veelbelovende aanpak om de ZvH te behandelen. Genuitschakeling richt zich op het 'uitzetten' van het abnormale ZvH-gen zodat de cellen het schadelijke huntingtine eiwit niet aanmaken. Huntingtine verlagende medicijnen kunnen gemaakt worden van DNA of een gerelateerd 'boodschappers' molecuul, RNA. Beiden worden ontwikkelt en getest. Het is een lange weg geweest om van het idee om huntingtine te verlagen te komen naar waar wij nu zijn. We hebben getest in cellen, muizen en apen... Huntingtonmuizen die behandeld worden met huntingtine verlagende medicijnen leven langer, hebben betere neurologische functies en lopen minder schade op in zenuwcellen. We hebben succes gezien in huntingtonmuizen na behandeling met zowel RNA als op DNA medicijnen die de hoeveelheid huntingtine verlaagden. Davidson verkiest 'huntingtine verlagen' boven 'genuitschakeling' omdat we niet van alle huntingtine af willen komen. Zoals we eerder al hoorden is huntingtine belangrijk in cellen, daarom willen we niet alles kwijtraken. Een optie is om enkel het gemuteerde gen uit te schakelen. Davidson heeft 'normale' resusapen behandeld met op RNA gebaseerde huntingtine verlagende medicijnen die geïnjecteerd zijn in de hersenen. De RNA behandeling was veilig en bracht geen schade toe aan de hersencellen, wat wel het geval had kunnen zijn. De RNA behandeling verminderde de hoeveelheid huntingtine

met ongeveer de helft. Dit zou een groot verschil kunnen maken als we dit zouden bereiken bij ZvH-patiënten. Op DNA gebaseerde huntingtine verlaging, ook wel 'ASO behandeling' genoemd, verspreidt zich verder door de hersenen heen.

12:02 - **Ed:** Davidson zegt echter dat het nog maar de vraag is of de ASO behandeling ook de 'basale ganglia' - het diepe gedeelte van de hersenen dat vroeg aangetast wordt bij de ZvH - kan bereiken. Het uitschakelen van enkel de gemuteerde kopie van het gen is veel lastiger, maar er wordt aan gewerkt. We zouden ons kunnen richten op de CAG-herhaling om alleen het gemuteerde gen uit te schakelen, maar erg veel genen hebben CAG-herhalingen dus dat zou voor problemen kunnen zorgen. 'Micro RNAs' zijn goed in het uitschakelen van alleen het gemuteerde gen terwijl zij het risico verminderen van ongewenste bijwerkingen op andere genen. Een recente doorbraak is 'enkel-streng RNA gen uitschakeling' die het beste van beide benaderingen zou kunnen combineren - DNA & RNA. We hebben 'veel gereedschap in de gereedschapskoffer' wanneer het aankomt op huntingtine verlagende behandelingen.

12:17 - **Jeff:** Beverly Davidson, van de Universiteit van Iowa, beschrijft haar laboratoriumonderzoek over het uitschakelen van het ZvH-gen in muismodellen. Haar laboratorium heeft aangetoond dat zij virussen kunnen gebruiken om uitschakelmedicijnen af te leveren in de hersenen, wat heilzame effecten bewerkstelligt. Davidson's laboratorium werkt momenteel aan het toepassen van uitschakelmedicijnen in hersenen van apen. Dit is beduidend lastiger omdat de hersenen van apen veel groter zijn dan die van muizen, en omdat apenhersenen dichter staan bij de uitdagingen die de menselijke hersenen kunnen bieden. Nieuw onderzoek in Davidson's laboratorium richt zich ook op het uitvinden hoe genuitschakelmedicijnen enkel af gegeven kunnen worden in de cellen die het nodig hebben. Als we deze medicijnen enkel afleveren bij de zieke of gestresseerde cellen kunnen we in principe de bijwerkingen verminderen.

13:00 - **Jeff:** Geweldige ochtendsessie! Blijf bij ons voor meer zinderende wetenschap later vandaag.

14:00 - **Ed:** En we zijn terug van onze lunch om verslag uit te brengen over de middagsessies van de European Huntington's Disease Network meeting in Stockholm.

14:00 - **Ed:** Vooraanstaand ZvH wetenschapper Gill Bates (Londen, VK) rapporteert over onderzoek dat kijkt naar de fragmenten waarin huntingtine zich splitst in cellen. Huntingtine is verdeelt in verschillende fragmenten, elk van deze heeft verschillende heilzame of schadelijke eigenschappen. Eiwitten zoals huntingtine kunnen ook in verschillende vormen geproduceerd worden, zoals je blokjes LEGO in verschillende volgorden in elkaar kan zetten. Bates heeft in dieren met de ZvH mutatie vreemde huntingtinevormen ontdekt waarbij blokjes 1 en 2 van het eiwit niet aan elkaar gekoppeld zijn (deze blokjes heten 'exonen', van het Engelse: '*expressed region*').

14:26 - **Ed:** Ellen Nollen (Groningen, Nederland) werkt aan de Ziekte van Parkinson, waar abnormale propfen eiwit zorgen voor het afsterven van hersencellen. Een opbouw van abnormale eiwitpropfen heet aggregatie en komt voor in vele ziektebeelden waaronder de ZvH. Bij Parkinson's zijn de propfen gemaakt van een eiwit dat 'alpha synuclein' heet. (In de ZvH zijn ze gemaakt van het huntingtine eiwit). Nollen zegt dat het helpen van de cellen bij het omgaan met het abnormale eiwit tijdens de aanmaak ervan nuttig kan zijn bij degeneratieve hersenziekten zoals Parkinson of ZvH. Nollen bestudeert de opbouw van alpha synuclein eiwit in een worm die 'C. elegans' heet - deze worm is populair bij wetenschappers omdat ze zich zo snel voortplant! Door één voor één genen uit te schakelen hebben zij er enkele ontdekt die de opbouw van alpha synuclein verhinderden. Het uitschakelen van een gen dat TDO heet verhinderde eiwit aanmaak en verbeterende de bewegingsmogelijkheden van de wormen. Interessant genoeg is TDO gerelateerd aan het enzym KMO dat al een potentieel doelwit is bij onderzoek naar de ZvH. Het uitschakelen van het TDO-gen in wormen met het gemuteerde ZvH-gen beschermde hen tegen enkele van de schadelijke effecten. TDO is een nieuwe doel voor onderzoek naar behandelingen voor de ZvH - het is altijd mooi om een nieuw doelwit in de pijplijn te hebben.

14:49 - **Jeff:** Erich Wanker, van het Max Delbruck Centrum in Berlijn, oppert dat er connecties zijn tussen de verschillende 'neurodegeneratieve' ziektebeelden - waaronder de ZvH, de Ziekte van Parkinson en Alzheimer's. Erich heeft veel moeite gestoken in het in kaart brengen van welke andere eiwitten het huntingtine eiwit tegenkomt terwijl het haar werk verricht in een cel. Dit helpt om in kaart te brengen wat het huntingtine eiwit eigenlijk doet. Vergelijkbare vragen zijn gesteld door andere wetenschappers, waaronder William Yang bij UCLA wiens werk recentelijk behandeld werd in een HDBuzz artikel. In plaats van zich enkel op het huntingtine eiwit te richten is Wanker's groep bezig om systematisch alle interacties in kaart te brengen tussen eiwitten die verscheidene hersenziekten veroorzaken. Deze data is vrij toegankelijk, zodat andere wetenschappers aangemoedigd worden om hun favoriete eiwit partners te vinden.

14:51 - **Ed:** Erich Wanker (Berlijn, Duitsland - de W wordt uitgesproken als een V) brengt in kaart welke andere eiwitten huntingtine tegenkomt in een cel. Erich maakt een 'neuronet'- een 'kaart' van deze interacties.

15:00 - **Ed:** Nicholas Perentos (Cambridge, VK) praat over het recent ontwikkelde schaapmodel van de ZvH. Schapen hebben grote hersenen, zijn slim (ongeacht de stereotypes) en zijn gemakkelijk te verzorgen - dit alles is erg nuttig tijdens het testen van behandelingen waarbij vb genen worden uitgeschakeld. Het is nog maar het begin van het huntingtinschaap, maar ze beginnen gestalte te krijgen en worden nauwlettend onderzocht.

15:08 **Jeff:** We hebben het erg vaak over de huntingtonmuizen, maar Nicholas Perentos besprak de zojuist ontwikkelde huntingtonschapen! Waarom hebben we schapen nodig? Waarom zouden we in godsnaam een schaapmodel willen? Voornamelijk omdat schapen grote



Huntingtine  
vermindersmedicijnen  
kunnen gemaakt worden  
van DNA of van een

hersenen hebben, die anatomisch meer gelijken op hersenen van mensen dan op die van muizen. Dit maakt ze nuttig voor het testen van behandelingen waarbij speciale technieken nodig zijn om de hersenen te bereiken, vb. een injectie.

gerelateerd  
'boodschappers'  
molecuul, RNA. Beide worden ontwikkelt en getest.

”

15:17 - **Jeff:** Robert Pacifici, hoofd wetenschapper bij CHDI, legt de opwinding uit. CHDI en andere groepen zijn hard aan het werk aan nieuwe medicijnen die speciaal voor (tegen?) de ZvH ontwikkeld worden. Hopelijk zullen deze medicijnen succesvoller zijn dan de tot dusver geteste ZvH medicijnen.

15:18 - **Ed:** Robert Pacifici (CHDI Fonds, VS) presenteert CHDI's omvangrijke inspanningen om ZvH medicijnen te ontwikkelen. Pacifici verrast het publiek door Clint Eastwood te imiteren die tegen een lege stoel praat over ZvH medicijnontwikkeling.

15:22 - **Jeff:** Wie zijn CHDI? Zij zijn medicijnontwikkelaars zonder winstoogmerk. Ze worden gefinancierd door een private stichting, wat inhoudt dat zij geen tijd hoeven te besteden aan fondsenwerving. Zij richten zich exclusief op de ZvH. Zij werken als een 'virtueel' bedrijf - 60 voltijd-werknemers sturen het onderzoek van honderden mensen in academische en commerciële laboratoria over de gehele wereld. Zij vinden het belangrijk om een non-profit organisatie te zijn omdat zoals Pacifici zegt - "we geen concurrenten hebben zodat we onze hand kunnen uitsteken en anderen helpen die al ergens aan bezig zijn". "Observationele studies", zoals PREDICT-HD en TRACK-HD zijn cruciaal, aldus Pacifici. "Er is namelijk niets belangrijker voor een medicijnontwikkelaar dan een observatie die gemaakt is in de doelgroep die je wilt behandelen."

15:30 - **Ed:** CDHI's Doug Macdonald geeft een overzicht van hoe CDHI het verlagen van huntingtine aanpakt. Er is een hoop aan de hand en zijn snel op weg naar klinische studies. Successen en goede veiligheidsdata uit verscheidene benaderingen - op DNA gebaseerde medicijnen via ruggenmergvocht en op RNA gebaseerde medicijnen via de hersenen. O.a. technieken die de hoeveelheid huntingtine verlagen door selectief het gemuteerde gen te onderdrukken worden door het CHDI toegepast.

15:37 - **Jeff:** De wetenschapper die de inspanningen van het CDHI leidt om de hoeveelheid huntingtine te verlagen is Doug MacDonald. Hij geeft leiding aan niet één, maar aan zeven verschillende projecten die de hoeveelheid van het ZvH-eiwit dat de ziekte veroorzaakt trachten te reduceren.

15:45 - **Ed:** Andrea Caricasole (Siena Biotech, Italië) heeft het over Siena's medicijn Selisistat, dat in Europa getest wordt, de PADDINGTON studie. Selisistat vermindert de activiteit van het sirtuin-1 enzym en is gericht op het helpen van cellen om van het gemuteerde huntingtine eiwit af te komen. Gemuteerde huntingtine krijgt een 'acetyl' label op zich geplakt, waardoor de cel de opdracht krijgt het huntingtine te verwijderen. Het sirtuin-1 enzym zorgt er voor dat deze nuttige 'acetylation' verminderd wordt. Dus het onderdrukken van sirtuin-1 zou nuttig moeten zijn voor de ZvH. Veiligheidsstudies van Selisistat zullen over enige werken afgerond worden.

15:58 - **Ed:** Chris Schmidt (Pfizer) heeft het over PDE onderdrukking - waardoor de signaaluitwisseling tussen cellen zou verbeteren bij de ZvH. PDE10 is een enzym dat signaalmoleculen van zenuwcellen verwijdert nadat deze een bericht krijgen van een andere zenuwcel. Zodoende zou het onderdrukken van PDE10 de activiteit van deze verbindingen ('synapsen' genaamd) moeten verbeteren. Deze werken minder efficiënt bij de ZvH. Pfizer heeft een nieuwe remmer ontwikkelt voor PDE-10A die goede resultaten geeft in het laboratorium. De PDE10A remmer staat bekend onder de pakkende naam: PF-2,545,920. Pfizer en het CDHI werken samen om de PDE10A remmer te testen in verscheidene modellen van de ZvH. Behandeling van zenuwcellen van de ZvH met PDE10A verbetert hun elektrisch gedrag. Pfizer: Tevens zijn er aanmoedigende vroege resultaten in het testen van de PDE10A remmer in een muismodel. Hierna plant Pfizer een studie om met hersenscans het PDE10 niveau te meten in ZvH modellen, dit in voorbereiding van een klinische test.

16:10 - **Ed:** Twee dingen in het bijzonder zijn hier erg opwindend: (1) Grote farmaceutische bedrijven die investeren in ZvH medicijnontwikkeling en 2) de snelle ontwikkeling van PDE als een doel.

16:12 - **Ed:** Vervolgens praat Frank Gray van een andere grote medicijnengigant, GSK, over een ander PDE onderdrukkingsprogramma voor de ZvH. GSK richt zich op PDE4 dat ook betrokken is bij signaaluitwisseling tussen synapsen, de verbinding tussen zenuwcellen. GSK's medicijn onderdrukt PDE4 en heet GSK356278. Pakkend! GSK's medicijn liet heilzame resultaten zien wanneer het getest werd op zenuwcellen die in een schaalteje groeiden - verbeteringen in de functies die belangrijk zijn voor het leerproces over de hersenen. GSK ontwikkelt in eerste instantie dit medicijn als een mogelijke behandeling voor de cognitieve (denk) problemen bij de ZvH. PDE4 remmers zijn al getest in menselijke vrijwilligers. Vervolgens wil GSK zich richten op een klinische test bij ZvH patiënten. Zoals bij elke hersenmedicijn zijn bijwerkingen een mogelijke zorg. We moeten zeker weten dat het medicijn veilig is en dingen verbetert, niet verergert.

16:24 - **Ed:** Josef Priller (Berlijn, Duitsland): apathie is een groot probleem bij de ZvH - bijv. weigeren om het huis te verlaten of uit bed te komen, of sociale omgang weigeren- en er zijn geen behandelingen die apathie tegengaan binnen de ZvH. Er is een medicijn dat bupropion ("Wellbutrin") heet - en voornamelijk voorgeschreven wordt om mensen te helpen bij het stoppen met roken - dat wordt getest bij een ZvH apathie behandeling. Het onderzoek heet Action-HD. Het zal klinische en functionele MRI metingen gebruiken om het succes te evalueren.

16:37 - **Ed:** Julie Stout: Reach2HD is de naam voor een studie met PBT2, een koper-verlagend medicijn van Prana Biotech - Reach2HD zoekt momenteel kandidaat deelnemers in de Verenigde Staten en Australië.

16:39 - **Jeff:** Prana Biotechnology test in samenwerking met de Huntington Study Group een medicijn dat PBT2 heet - deze studie rekruteert momenteel!

16:40 - **Ed:** Wat een bomvolle sessie over therapieën! We hebben ook gehoord over de Prequel study (coënzym Q - nog geen resultaten) en een herziening van studies met Huntexil / Pridopidine.

17:55 - **Ed:** Matt Ellison rapporteert over het succes van HDYO, the Huntington's Disease Youth Organisation - jongeren laten hun standpunt horen.

---

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

---

## Verklarende woordenlijst

**ziekte van Parkinson** een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

**neurodegeneratieve** ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

**stamcellen** Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)

**embryo** vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, wanneer het slechts uit een paar cellen bestaat.

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

**Exonen** De kleine fractie van ons DNA die rechtstreeks wordt gebruikt om cellen te instrueren hoe eiwitten aan te maken.

**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

**RNA** chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschapper' moleculen worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 14 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/095>