

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

Interview: Alice and Nancy Wexler



HDBuzz interviewd Alice en Nancy Wexler, de zusters in het hart van de Hereditary Disease Foundation

Geschreven door Dr Ed Wild op 14 november 2012

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

Origineel gepubliceerd op 20 oktober 2012

De Hereditary Disease Foundation, ofwel de HDF, is een belangrijke speler in de wereld van het Ziekte van Huntington onderzoek. Tijdens de recente tweejaarlijkse HDF wetenschappelijke bijeenkomst in Cambridge, Massachusetts 'The Milton Wexler Viering van Leven en Creativiteit' genoemd, ontmoette HDBuzz Nancy en Alice Wexler, de opmerkelijke zusters in het hart van het werk van de HDF.

De Wexlers

Het verhaal van de Hereditary Disease Foundation (HDF: Stichting voor Erfelijke ziektes)“ is verweven met de levensverhalen van Nancy en Alice Wexler.

Nancy en Alice waren in 1968 respectievelijk 23- en 26 jaar oud toen hun vader Milton, een vooraanstaand psychoanalist, vertelde dat hun moeder Leonore de diagnose van de ZvH had gekregen. Zoals altijd sloeg het nieuws in als een bom.

Milton nam het nieuws niet voor kennisgeving aan en hij benaderde **Marjorie Guthrie**, de vrouw van **Folk Zanger Woody Guthrie**. Marjorie had net het Comité ter bestrijding van de ZvH opgericht nadat Woody het jaar daarvoor was overleden aan de ZvH.

"Papa was altijd al geïnteresseerd in wetenschappelijk-onderzoek, en wilde wetenschappers interesseren voor het Huntington onderzoek", herinnert Alice zich. "Het was een lastige taak: het wetenschappelijk landschap was toendertijd wezenlijk anders." zegt Nancy. "In 1968 had nog niemand gehoord van de ZvH en heel weinig mensen deden er onderzoek naar. Toen we begonnen om mensen te interesseren voor het onderzoek, was het heel moeilijk om de mensen ook echt enthousiast te krijgen".

Alice, een geschiedkundige en schrijfster, die boeken over de ZvH schreef zoals ' **De vrouw die de zee inliep**' en '**Mapping Fate**', voegt daar aan toe: "Er was best veel onderzoek gaande, maar dat was voor een groot deel gericht op het identificeren van mensen die het zouden



Alice en Nancy Wexler
Foto of beeldvorming: Alice Wexler

ontwikkelen om te voorkomen dat ze kinderen zouden gaan krijgen”

HDF workshops

Milton liet zich niet afschrikken en richtte de HDF op als een non-profit organisatie, aansturend op een belangrijke verschuiving van de manier waarop de ZvH werd bekeken en bestudeerd. Dat blijft de missie van zijn dochters en de HDF's deskundige “Wetenschappelijke Advies Commissie”.

Waar te beginnen? Krijg de mensen maar eens aan het praten. Op basis van zijn achtergrond als psychotherapeut, organiseerde Milton een reeks workshops - kleine bijeenkomsten van wetenschappers uit verschillende disciplines, die de ZvH bespreken en het vrijuit uitwisselen van ideeën.

De HDF's workshops - die nog steeds gehouden worden, beginnen altijd met een inleidend gesprek van een ZvH-familielid voor de wetenschappers. “Huntington is een raadselachtige ziekte,” legt Nancy uit. “Zelfs artsen die patiënten met de ZvH behandelen, hebben vaak **niet** een mens-tot-mens gesprek met hen. En we vonden dat zorgwekkend, de artsen zouden er gemotiveerd en gepassioneerd door kunnen raken!”

HDF workshops hebben een specifieke opzet om het creatief denken bij wetenschappers te stimuleren. “Ze moesten klein zijn,” zegt Nancy. “Vijftien tot twintig mensen.”, voegt Alice toe. Dia's en Powerpoint-presentaties zijn niet toegestaan om deelnemers uit hun “comfort zone” te trekken. “Iedereen vindt dat vervelend, maar het maakt dat mensen zich werkelijk richten op wat het verschil maakt in onderzoek en wat belangrijk is over de gegevens,” zegt Nancy.

De HDF was het instrument waardoor een aantal grote namen binnen het ZvH-werkveld kwamen. Waaronder een aantal Nobelprijswinnaars. Maar de zusters zijn het erover eens dat het aantrekken en ondersteunen van jonge onderzoekers altijd het belangrijkste is geweest. “Dáár lag de nadruk op - het vinden van jonge mensen, die net beginnen met hun carrière, om hen geïnteresseerd te krijgen in Huntington.”, herinnert Alice zich. Bij het werven van jonge wetenschappers gaat het om meer dan het aantal jaren dat zij voor de boeg hebben- ze zijn onbevooroordeeld en ook minder geneigd tot vooropgezette werkwijzen over hoe je problemen aanpakt.

Nancy, een niet te stuiten verteller, imiteert liefdevol een senior onderzoeker die zich staande probeerde te houden bij een van de eerste workshops: “Nou, deze bijeenkomst duurt nog een half uur, waarna we de volle waarheid krijgen, en dan gebeurt er helemaal niets! Maar de jongere onderzoekers hadden geen fatalisme, “niets lijkt hen onmogelijk”, zoals Nancy het stelt.

De marker, het gen en verder

Dankzij de nadruk op vrijuit denken en het gebruik van de knapste koppen, die streven naar het schijnbaar onmogelijke, heeft de HDF een indrukwekkende hoeveelheid wetenschappelijke vooruitgang gebracht. De workshops, organisatie en financiering door de stichting versnelde de ontdekking van een DNA-marker voor de ZvH in 1983, en het ZvH-gen zelf in 1993, “Het vinden

van de marker was ingrijpend, dat heeft absoluut de planeet veranderd,” grapt Nancy - maar het is niet ver van de waarheid: de DNA-marker leidde ons op de zoektocht naar het ZvH-gen. En via het ZvH-gen begrijpen we beter hoe de ZvH schade veroorzaakt- en het leidde tot het grote repertoire van behandeldoelen die we nu hebben. De inspanningen van de “**gen jagers**” staan centraal in de revolutie van de genetica, waarvan we hopen dat er uiteindelijk behandelingen voor vele ziekten zullen komen, waaronder Huntington. “De gen-jagers ontdekten ongeveer veertien technologieën tijdens hun speurtocht”, zegt Nancy. Nancy is ook degene achter het **Venezuela Project**, een 32-jaar durende studie in een gebied van dat land waar de ZvH vele malen vaker voorkomt dan elders. Honderden vrijwilligers uit die dorpen hebben deelgenomen aan het onderzoek wat geleid heeft tot het vinden van de marker en het gen. Dankzij het DNA van het Venezuela Project ontdekte we dat de lengte van de CAG herhaling - het aantal dat ‘stottert’ bij de ZvH gendragers - de leeftijd beïnvloedt waarop een persoon de ZvH-symptomen ontwikkelt.

Sinds het gen werd gevonden, ondersteunde HDF werk dat leidde tot een aantal grote ontwikkelingen. In 1996, ontwikkelde **Gill Bates** van King’s College in Londen het eerste ZvH-muismodel. De muizen van Bates, genaamd ‘R6/2’, leerden ons veel over hoe de ZvH-mutatie de schade veroorzaakt. Ze worden nog steeds gebruikt om de ziekte te bestuderen en mogelijke behandelingen te testen. Onverwacht vond Bates klontjes van eiwit, genaamd ‘aggregaten’ in de hersenen van haar muizen. “Niemand dacht dat Huntington aggregaten had”, herinnert Nancy zich, maar dankzij die ontdekking bleek al snel dat ze ook in de hersenen van ZvH patiënten aanwezig waren en ze daar belangrijke veranderingen veroorzaakten.

Een andere doorbraak was de studie uit 2000 van **Ai Yamamoto**. Zij had een ZvH-muis gefokt waarbij het afwijkende gen kunstmatig kon worden ‘uitgeschakeld’. Tot ieders verbazing bleken zieke muizen beter te worden na het uitschakelen van het gen. Nancy is bijzonder blij met die doorbraak, omdat de HDF, Yamamoto had gesteund vanaf het begin van haar carrière. “We financierden haar om haar afstudeerwerk te kunnen doen. Ze had niet eens een doctoraal!” lacht ze.

Yamamoto’s werk maakte de weg vrij voor de **gen-uitschakeling** of huntingtine-eiwit verlagende behandelingen die nu snel getest gaan worden binnen de ZvH. In 2002 hield de HDF een eerste workshop over het gebruik van op RNA-gebaseerde medicijnen om het ZvH-gen uit te schakelen. De door de HDF ondersteunde onderzoekers zoals* Beverly Davidson* - die we onlangs geïnterviewd hebben voor ‘EuroBuzz’ - blijven centraal staan in het bevorderen van behandelingen om klinische studies zo snel en veilig mogelijk te maken.

“

Een grote focus was om jonge mensen te vinden, en om hen geïnteresseerd te krijgen in Huntington

”

Vandaag en morgen

Hoe komt het dat na de ontdekking van het gen, de ZvH zo'n harde noot is om te kraken? "Biologie is echt ingewikkeld, wij zijn echt ingewikkeld, onze cellen zijn echt ingewikkeld", legt Nancy uit. "Telkens als je meer leert van wat het ZvH-gen aan het doen is, vind je iets boeiends en interessants, soms relevant en soms ook niet. En dus ook uitzoeken wat relevant is kan al lastig zijn".

Nancy stelt een vaak gebruikte opmerking in het ZvH veld ter discussie - het idee dat we 'de muizen genezen hebben' op veel verschillende manieren, en het probleem is nu deze successen te 'vertalen' naar menselijke patiënten. "Ik denk dat we nog niet erg veel succes in modellen hadden, eerlijk gezegd. Een ding dat wel werkte was gen-uitschakeling bij muizen".

Nancy beschouwt het medicijn met de naam **SAHA** als een overtuigend succes, Dat werd voor het eerst door Gill Bates bij ZvH muizen is getest in een HDF-ondersteunde studie in 2002. Het SAHA verhaal is een goed voorbeeld wat aantoont waarom de vooruitgang in de wetenschap zo tergend langzaam aanvoelt voor mensen die hunkeren naar een grote doorbraak.

Van SAHA werd gedacht dat het de normale gen-schakeling zou terugbrengen, wat dus verkeerd gaat bij de ZvH. "De muizen werden beter en ze leefden een beetje langer. Maar SAHA is giftig. Gill heeft vele jaren van haar leven gewijd aan het bestuderen van hoe het werkt."

Tien jaar later presenteerde Gill Bates de laatste resultaten van haar werk tijdens de HDF bijeenkomst, waar we elkaar ontmoetten bij de Wexlers. "Ze heeft net uitgevonden dat het werkt doordat het iets in de cel doet. Niet in de kern waar het DNA zit. En dat heeft ze net gepresenteerd op onze bijeenkomst, **TIEN** jaar later. En Gill doet meer werk dan eenieder die ik mijn leven ontmoet heb!" Het is een sterk voorbeeld van hoe lang het kan duren van een ontdekking tot een beter begrip van de mechanismen die daar achter zitten.

Dus rekening houdend met de hoeveelheid werk dat er te doen is, en het optimisme rond de recente vooruitgang in de richting van effectieve behandelingen voor de ZvH, wat is dan de HDF focus voor de nabije toekomst? "Grenzen verleggen," reageert Nancy met het voor haar karakteristieke enthousiasme.

"We proberen niet op één paard te wedden," voegt Alice toe, "maar ook niet om overal tegelijk mee bezig te zijn. Gen-uitschakeling is een benadering die wij de de moeite waard vinden. Dan is er nog het de kwestie van biomarkers - hoe kun je meten of een potentiële behandeling daadwerkelijk werkt bij de mens? - dat is een andere grote vraag. Ik denk ook omdat klinische onderzoeken zo duur zijn en zo moeilijk uit te voeren, dat we echt aandringen dat het werk goed wordt gedaan in de muizen"

Helpen om de best mogelijke behandelingen te verplaatsen naar de best ontworpen klinische studies is ook een belangrijk aandachtspunt. "We houden heel veel workshops gericht op het het ontwerpen van klinische studies", zegt Nancy.

"**Creatief denken**" is traditie bij de HDF en blijft ook zichtbaar in haar werk. De Stichting's tweejaarlijkse wetenschappelijke bijeenkomsten, waar we de Wexlers ontmoet hebben, staat

bekend onder wetenschappers als een plaats waar nieuwe ideeën worden gepresenteerd en besproken. Naast de belangrijke onderwerpen zoals gen-uitschakeling-technieken en de chemische labeling van het huntingtine eiwit, zijn HDF-gesteunde projecten gepresenteerd tijdens de vergadering heel divers, zoals bv; welke bacteriën leven in de darmen van ZvH-muizen; nieuwe manieren om snel gen uitschakeling te meten; het bestuderen van het ZvH-gen in fruitvliegen en genetische manipulatie om cellen antilichamen te laten aanmaken die beschermen tegen het schadelijke mutante eiwit.

Tenslotte vragen we wat de komende jaren kunnen brengen voor het ZvH onderzoek. “Het voelt voor mij als een historisch moment”, geeft Alice toe. “Maar we weten het niet. Ik denk dat we nog steeds de balans tussen optimisme en realisme onder ogen moeten blijven zien. Handhaving van dat evenwicht is voor mij een grote uitdaging.”

Als we vragen wat de komende tien jaar van ZvH-onderzoek kan voortbrengen, is Nancy's antwoord korter, en mooi. “Ik ga naar de hemel en dans” zegt ze, en zij glimlacht.

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

Geschiedenis van het artikel

14 november 2012

Eerst gepubliceerd

🕒 14 november 2012

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

R6/2 Een muismodel voor de ZvH. R6/2 muizen zijn genetisch veranderd met een abnormaal gen zodat zij een schadelijk fragment van het huntingtine eiwit produceren

SAHA Een HDAC-remmer. Zijn volledige naam is suberoylanilidehydroxaminezuur

© 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 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/101>