

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

"Oplichtende" bevindingen in bloedcellen van ziekte van Huntington patiënten



Niveaus Huntingtine eiwit kunnen direct worden gemeten in het bloed - kan dit nuttig zijn bij gen-uitschakeling studi

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 7 november 2012

Bewerkt door Dr Simon Noble; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 6 november 2012

Met gen-uitschakelings therapieën die richting klinische studies gaan, is er een nieuwe vraag gerezen - hoe zullen we weten of ze werken? Hoe kunnen we zien of de hoeveelheid van het mutante huntingtine eiwit daadwerkelijk wordt verlaagd in mensen? Nieuw werk van London en Basel toont aan dat het mutante huntingtine-eiwit detecteerbaar is in bloedmonsters en dat haar niveaus veranderen in het beloop van de ZvH.

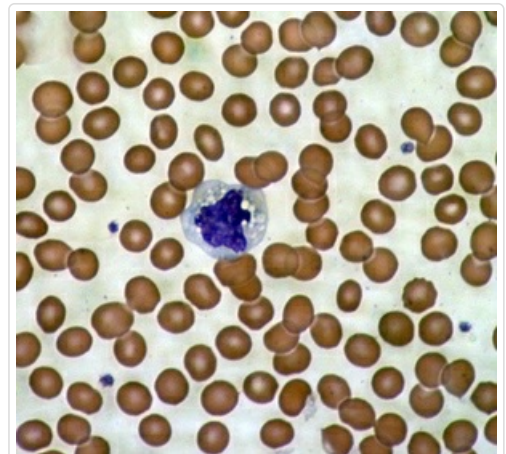
Wat is er zo belangrijk aan meten?

Een van de meest fundamentele ideeën in de wetenschap is dat we in staat moeten zijn om iets te kunnen meten voordat we het kunnen bestuderen. Hoe weten we of een medicijn werkt? We geven het medicijn aan een bepaalde groep mensen, en een vergelijkbare groep mensen geven we een suikerpil (**placebo**) en meten vervolgens een willekeurig symptoom in beide groepen. Het medicijn is effectief wanneer mensen die het medicijn kregen het beter doen dan diegenen die een placebo kregen.

Studies zoals PREDICT-HD, TRACK-HD en anderen hebben ons enorm veel geleerd over wat er gebeurt met mensen tijdens het beloop van de ZvH. We zijn er in de basis klaar voor om een aantal symptomen te kiezen, zodat we kunnen meten of nieuwe medicijnen effectief zijn of niet.

Maar op een dieper niveau - een wetenschapper zou zeggen op moleculair niveau - hoe weten we nu dat een medicijn werkzaam is zoals we denken dat dit zou moeten? In sommige gevallen kunnen we zelfs rechtstreeks de werking van de medicijnen meten.

Bijvoorbeeld, vele miljoenen mensen slikken medicijnen die **statines** worden genoemd, welke **hartaanvallen** voorkomen door een vermindering van het cholesterol niveau in het bloed. We kunnen zien of een statine werkt, zonder te wachten op hartaanvallen, door simpelweg het cholesterolgehalte te meten in het bloed.



Een microscopisch beeld van bloedcellen - rode bloedcellen omringen een cel van het immuunsysteem.

Elke ZvH patiënt draagt dezelfde mutatie in zijn of haar DNA mee - een genetisch gestotter aan het begin van een gen dat we het ZvH-gen gingen noemen. Genen worden gebruikt door cellen, als **blauwdrukken**, om eiwitten te maken - de machines die het grootste deel van het belangrijke werk van onze cellen doen. Het ZvH-gen vertelt dus het lichaam hoe een eiwit te produceren, dat we enigszins verwarrend, **huntingtine** noemen.

Een van de meest opwindende ZvH therapieën op dit moment is gen-uitschakeling, dat tot doel heeft het verlagen van de niveaus van het huntingtine-eiwit in de hersenen van mensen die de ZvH-mutatie hebben. Omdat we weten dat elke persoon de ZvH-mutatie in hetzelfde gen heeft, is het gemakkelijk voor te stellen dat deze aanpak effectief zou zijn.

Maar hoe kunnen we weten of de medicijnen die we ontwerpen effectief het ZvH-gen het zwijgen op zullen leggen? Bij muizen en andere organismen kunnen we gewoon hersenmonsters van deze dieren nemen, na hun dood, en de niveaus van het huntingtine-eiwit meten met standaard laboratorium technieken.

Maar er is geen enkele mogelijkheid om hersenweefsel van mensen te testen die deelnemen aan gen-uitschakelings onderzoek. Het zou ideaal zijn als we de niveaus konden meten van het huntingtine-eiwit in monsters die gemakkelijk te verzamelen zijn, zoals van bloed.

Een groep wetenschappers onder leiding van **Prof Sarah Tabrizi** aan het **University College London** en **Dr Andreas Weiss** van het farmaceutische bedrijf **Novartis** hebben een techniek ontwikkeld bij Novartis om het huntingtine-eiwit in het bloed van vrijwilligers in de TRACK-HD studie te kunnen meten.

Nieuwe techniek geeft weer nieuwe vragen

Het team gebruikte een zeer gevoelige techniek genaamd “**Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer**” of **TR-FRET** (“**Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer**” - een geavanceerde techniek voor het meten van interacties tussen antilichamen. ‘**TR-FRET**’). Deze techniek maakt gebruik van een paar antilichamen - welke eiwitten zijn die zich aan een specifiek eiwit hechten - om huntingtine te herkennen.

De technische details zijn zeer ingewikkeld, maar het basisidee is dat wanneer je één van de antilichamen **beschijnt** met een bepaalde licht frequentie, je het andere antilichaam in staat stelt licht uit te stralen bij een andere frequentie. De intensiteit van deze verschillende licht frequenties vertelt ons hoeveel huntingtine-eiwit in de buurt is. Het voordeel van deze aanpak is dat het erg gevoelig is, waardoor het team in staat gesteld wordt om de huntingtine-eiwit niveaus te meten in zeer kleine hoeveelheden in biologische monsters, zoals bloed.

Tabrizi’s team is sinds lange tijd geïnteresseerd in de activering van het immuunsysteem bij de ZvH. Ze hebben werk gepubliceerd waaruit blijkt dat het immuunsysteem van patiënten met de ZvH hyperactief lijkt te zijn. Dit klinkt misschien als een goede zaak, maar wetenschappers weten dat teveel activering van het immuunsysteem slecht kan zijn - en misschien zelfs van invloed kan zijn op de “dingen” die in de hersenen gebeuren.

Gezien dit belang en de mogelijkheid via kleine bloedmonsters het huntingtine-eiwit te meten, begon het team te meten hoeveel huntingtine-eiwit er was in verschillende soorten cellen van het bloed van patiënten met de ZvH. Omdat het immuunsysteem grotendeels bestaat uit cellen die in het bloed circuleren, redeneerden zij dat het meten van huntingtine-niveaus nuttig kan zijn.

Wat hebben ze gevonden?

Wat ze ontdekten is interessant en een beetje verbijsterend. In verschillende soorten immuuncellen vonden zij dat de algemene niveaus van het huntingtine-eiwit onveranderd waren, terwijl de ZvH vorderde. Dit is een nuttige demonstratie van hun techniek, en laat zien dat ze nauwkeurig het niveau van het huntingtine-eiwit in cellen kunnen meten via kleine bloedmonsters.

Het team gebruikte vervolgens verschillende antilichamen in hun metingen, zodat ze alleen de **mutante** vorm van het huntingtine-eiwit herkenden. Vergeet niet, dat de overgrote meerderheid van patiënten met de ZvH (en alle deelnemers aan dit onderzoek) twee soorten huntingtine-eiwit hebben - normaal en mutant.

Toen zij alleen de gemuteerde vorm van het huntingtine-eiwit maten, observeerde het team verhoogde signalen bij mensen die al langer de ZvH symptomen hadden. Dus lijkt het erop dat mensen met een meer geavanceerde ZvH meer gemuteerd huntingtine in hun immuuncellen en in hun bloed hebben. Deze bevinding is een beetje verrassend, maar zouden we ons zorgen moeten maken over het begrijpen van wat er allemaal gebeurt?

Hersenen en lichamelijke verbindingen

Dit is waar de **kracht** van waarnemende-studies om de hoek komt kijken. Omdat het team de vrijwilligers had onderzocht die ook hun bloedmonsters gaven, waren ze in staat om te zoeken naar overeenkomsten tussen wat er gaande was in hun bloed, en hoe goed het de mensen verging in relatie tot de ZvH-symptomen.

Wat ze vonden is dat hogere mutant-huntingtine-eiwit niveaus in de immuuncellen van het bloed, ergere symptomen als gevolg hadden en ook een samenhang vertoonde met hersencelafname. Dus, wat dan ook de verhoogde niveaus van het mutante-huntingtine-eiwit in de bloedcellen veroorzaakt, het is waarschijnlijk belangrijk en waardevol om te begrijpen.

Vervolg experimenten suggereren dat korte fragmenten afkomstig van het langere huntingtine-eiwit in de bloedcellen van de ZvH-patiënten "ophopen". Uit eerder werk van een aantal laboratoria bleek dat het huntingtine-eiwit in kleine stukjes geknipt is, en dat deze kleine stukjes waarschijnlijk in het bijzonder giftig voor de cel zijn.



Op welke manier is dit nuttig?

Dit werk is wetenschappelijk intrigerend, omdat het suggereert dat er sprake zou kunnen zijn van knippen en opeenhoping van het huntingtine-eiwit in de immuuncellen in het bloed van ZvH-patiënten. Er zijn nog enkele mysteries - wat doet het **normale** huntingtine-eiwit in deze immuuncellen? Is de opeenhoping van het mutante-huntingtine-eiwit gerelateerd aan de verhoogde activering van het immuunsysteem in ZvH-patiënten?

Met betrekking tot direct profijt, toont deze studie aan dat het praktisch is om het niveau van **normaal en gemuteerd** huntingtine-eiwit te kunnen meten met zeer kleine bloedmonsters, wat een belangrijke technische vooruitgang is voor vele toepassingen in het ZvH onderzoek. Bovendien kan deze techniek worden toegepast om niveaus van het mutante-huntingtine-eiwit in het bloed te traceren, wat een nuttig hulpmiddel voor wetenschappers zal zijn voor medicijn-onderzoek, gericht op klinische-studies - met name voor diegenen die gericht zijn op gen-uitschakeling.

Een zeer spannende mogelijkheid die verder moet worden onderzocht is of de niveaus van het mutante-huntingtine-eiwit in bloed een afspiegeling zou kunnen zijn van de niveaus van het mutante-huntingtine in de hersenen - biedt dit in wezen een inkijkje in wat zich in de hersenen afspeelt? Als dit zo blijkt te zijn, dan zou dit een zeer nuttige meting kunnen zijn om te bepalen of medicijnen wel of niet een belangrijke rol ter verlaging van de niveaus van mutant-huntingtine-eiwit kunnen spelen.

Dr Ed Wild, co-editor-in-chief van HDBuzz, is een auteur van dit verslag. Dr Wild was niet betrokken bij selectie van dit werk ter verslaggeving door HDBuzz, noch heeft hij gehandeld in een redactionele functie. Dr. Simon Noble diende als gastredacteur. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

gen-uitschakeling benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

placebo een placebo is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

TR-FRET "Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer " - een geavanceerde techniek voor het meten van interacties tussen antilichamen.

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Voor meer informatie ga naar hdbuzz.net
Gegenereerd op 21 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/104>