

Het kalmeren van het immuunsysteem helpt ziekte van Huntington-muizen

CB2-activerende medicijnen verbeteren symptomen en kans op overleving bij ZvH-muizen door het immuunsysteem te kalmeren



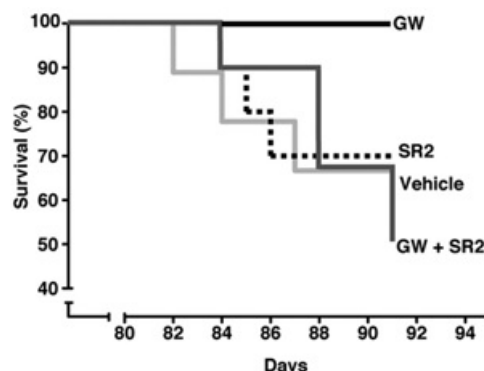
Geschreven door Professor Ed Wild 30 december 2012

Bewerkt door Dr Jeff Carroll Vertaald door Kevin van der Leer
Origineel gepubliceerd op 22 december 2012

Men is van mening dat het immuunsysteem zich abnormaal gedraagt binnen de ziekte van Huntington (ZvH). Er is nu een stof die CB2-receptoren op immuuncellen activeert, en hiervan is aangetoond dat dit de symptomen en kans op overleving bij ZvH-muizen verbetert - met als interessant gevolg dat we ons nu kunnen richten op het immuunsysteem in de zoektocht naar ZvH-therapieën.

Het immuunsysteem binnen de ZvH

De ziekte van Huntington (ZvH) wordt een **neurodegeneratieve** ziekte genoemd, omdat de meeste symptomen veroorzaakt worden door het slecht functioneren en afsterven van hersencellen. Het gemuteerde huntingtine eiwit dat de ZvH veroorzaakt wordt echter geproduceerd door elke cel in het lichaam, en daarom hebben wetenschappers in de zoektocht naar ZvH-behandelingen de afgelopen jaren verder gekeken dan de hersenen.



Deze grafiek toont de effecten van GW op de overleving van R6/2 muizen. Elke keer dat er een muis sterft, daalt de lijn. De 'GW' lijn daalt niet gedurende de studie. De andere lijnen staan voor groepen 'controle' muizen.

Foto of beeldvorming: Society for Neuroscience (Bouchard et al.)

Een ontdekking die naar voren is gekomen uit deze benadering (het bekijken van het hele lichaam) is dat het immuunsysteem - ons verdedigingsmechanisme tegen infecties en verwondingen - zich iets anders lijkt te gedragen bij ZvH-patiënten.

De niveaus van **cytokinen** - moleculen die een rol spelen in de immuunafweer en het activeren van bepaalde receptoren - blijken gemiddeld hoger dan normaal bij mensen met de ZvH-mutatie, zelfs voordat de symptomen beginnen. Tevens zijn witte bloedcellen van ZvH-patiënten hyperactief - wanneer zij in het lab gekweekt worden en geactiveerd worden met chemische stoffen van bacteriën produceren zij meer cytokinen dan normaal.

Er wordt nog steeds gewerkt aan het verband tussen het ZvH-gen, het gedrag van het immuunsysteem en dat van de hersenen. Er zijn echter al tekenen dat het kunstmatig aanpassen van het immuunsysteem een manier zou kunnen zijn om de ZvH te bestrijden.

Afgelopen jaar heeft een groep wetenschappers - onder leiding van Dr. Paul Muchowski van het Gladstone Institute of Neurological Disease in Californië - aangetoond dat het aanpassen van het chemische gedrag van witte bloedcellen, door middel van een stof genaamd JM6, er voor zorgde dat ZvH-muizen langer leefden. Eerder dit jaar meldde dit team dat het transplanteren van beenmerg van 'normale' muizen naar ZvH-muizen enigszins gunstig was.

Vandaar dat het bestuderen van het immuunsysteem om de ZvH te begrijpen, en om mogelijke behandelingen te vinden, momenteel een veel besproken onderwerp is. En met een nieuw artikel in het Journal of Neuroscience heeft Muchowski's team het wederom voor elkaar - ditmaal met een opmerkelijke studie die zich richt op de activiteit van 'CB2-receptoren' in het immuunsysteem.

CB2-receptoren?

Een receptor is een molecuul dat uit een cel steekt, en wacht tot een signaalmolecuul het bereikt. Wanneer dat gebeurt, zet de receptor een reeks chemische processen binnen de cel in werking (cellulaire respons), die uiteindelijk het gedrag van de cel veranderen.

Elke receptor kan alleen een specifiek type signaalmolecuul 'vangen', en elke receptor zorgt voor zijn eigen cellulaire respons. Zo is elke cel in ons lichaam in staat adequaat te reageren op verschillende signalen.

CB2-receptoren zijn onderdeel van de 'cannabinoïde' receptorenfamilie. Ze worden zo genoemd, omdat ze geactiveerd kunnen worden door de chemische stoffen die zich in cannabis bevinden. Voor de duidelijkheid, dit is **geen** studie naar cannabis!

Een interessant gegeven over CB2-receptoren, is dat ze voornamelijk gevonden worden op cellen van het immuunsysteem. Het activeren van CB2-receptoren 'kalmeert' deze immuuncellen, wat er voor zorgt dat ze minder van hun eigen signaalmoleculen - de eerdergenoemde cytokinen - produceren.

Met dit in het achterhoofd, en wetende dat het immuunsysteem overactief is binnen de ZvH, lijkt het activeren van CB2-receptoren een goede zaak. Andersom bekeken zou het uitschakelen van CB2-receptoren ongunstig kunnen zijn binnen de ZvH. Muchowski's team heeft naar beide mogelijkheden gekeken, te beginnen met de laatstgenoemde.

Het uitschakelen van het CB2-gen

Het team begon met ZvH-diermodellen genaamd de **BACHD**-muizen, welke het gemuteerde huntingtine eiwit produceren en symptomen ontwikkelen die vergelijkbaar zijn met de ZvH. De symptomen bij BACHD-muizen beginnen wanneer ze ongeveer zes maanden oud zijn, waarna ze langzaam verergeren.

Vervolgens werd er genetische manipulatie toegepast om BACHD-muizen te maken zonder gen dat de CB2-receptor produceert. Op deze manier een gen verwijderen noemen we een genetische 'knockout'.

“Toen de studie na dertien weken werd stopgezet, was 30% van de onbehandelde muizen gestorven. Maar geen van de met GW-behandelde muizen was gestorven.”

De BACHD-muizen zonder CB2-receptoren ontwikkelden veel sneller symptomen dan de normale BACHD-muizen - na ongeveer drie maanden in plaats van zes.

Om te controleren of het eerder optreden van symptomen niet kwam doordat het ontbreken van CB2 slecht is voor hersenen, keek Muchowski's team ook naar een derde groep muizen. Bij deze groep ontbrak CB2, en ze produceerden **niet** het gemuteerde huntingtine eiwit. Deze muizen oogden normaal. Pas wanneer beide genetische afwijkingen aanwezig waren - het produceren van het gemuteerde huntingtine eiwit en het ontbreken van CB2 - ontwikkelden de muizen snel vorderende symptomen.

Bovendien waren niet alleen de symptomen erger bij deze muizen. De wetenschappers keken ook naar de niveaus van een eiwit genaamd **synaptofysine** in het brein. Synaptofysine is essentieel voor de verbindingen tussen hersencellen, en de BACHD-muizen zonder CB2-receptoren bleken veel minder van dit eiwit in de hersenen te hebben.

Het activeren van CB2 met een chemische stof: GW

Gezien het feit dat de resultaten van de 'CB2-knockout' suggereren dat CB2-receptoren helpen de symptomen van de ZvH uit te stellen, nam Muchowski's team een volgende stap door te proberen om de activiteit van CB2-receptoren te verhogen. Om dit te doen gebruikten zij een **CB2-activerende stof**, genaamd GW405833, of **GW** in het kort.

Om te testen of het activeren van CB2-receptoren met GW nuttig is, hebben de wetenschappers ZvH-muismodellen gebruikt die **R6/2**-muizen heten. Deze muizen ontwikkelen op vroege leeftijd symptomen en worden snel ziek.

Vlak nadat de symptomen bij de R6/2-muizen begonnen - vanaf ongeveer vier weken oud -, werd GW regelmatig bij de muizen geïnjecteerd. Hun bewegingssymptomen werden getest door het meten van hun vermogen om het evenwicht te bewaren. De muizen die behandeld waren met GW deden het beter dan de onbehandelde muizen - zij waren in staat om hun evenwicht bijna twee keer zo lang te bewaren op een ronddraaiende paal.

R6/2-muizen sterven meestal na ongeveer vijf maanden, maar de behandeling met GW zorgde voor iets nogal opmerkelijks. Toen de studie na dertien weken werd stopgezet, was 30% van de onbehandelde muizen gestorven. Maar **geen** van de GW-behandelde muizen was gestorven. We weten natuurlijk niet hoe lang ze hadden doorgeleefd na de studie, maar hoe je er ook naar kijkt, het blijft opvallend.

Na afloop bepaalde Muchowski's team het synaptofysine niveau in de hersenen. Bedenk dat dit lager lag bij de muizen zonder CB2-receptoren. Bij GW-behandelde muizen bleken de synaptofysine niveaus hoger, wat er op zou wijzen dat een gunstig effect van GW het verbeteren van de verbindingen tussen hersencellen is.

Met zulke goede resultaten bij een vroege behandeling, besloten de wetenschappers de studie te herhalen. Ze begonnen de behandeling nu een maand later; op het moment dat de muizen acht weken oud en al erg ziek waren. GW bleef echter gunstig voor bewegingsproblemen en de hersenverbindingen.

Bloed of brein?

CB2-receptoren worden voornamelijk gevonden op immuuncellen, die op hun beurt voornamelijk te vinden zijn in het bloed, het beenmerg en de milt. De hersenen hebben hun eigen immuuncellen, die **microglia** heten. Het is dus belangrijk om te vragen welke cellen GW daadwerkelijk behandelt. Verbeterd het symptomen door microglia in de hersenen, of door de witte bloedcellen in het lichaam?

Muchowski's team maakte gebruik van een slimme truc om hier achter te komen. Sommige R6/2-muizen kregen **twee** stoffen toegediend. De ene was GW; de ander was een CB2 'antagonist', genaamd **SR2**. Een antagonist is een stof die de activiteit van een receptor **blokkeert**. Dus SR2 en GW heffen elkaar op, waardoor het lijkt alsof er helemaal geen stoffen zijn toegediend.

Dat klinkt niet bijster slim, totdat je weet dat beide stoffen verschillende plaatsen van het lichaam bereiken. GW komt overal - in het bloed, de organen en de hersenen. Maar SR2 bereikt de hersenen **niet** - het blijft in het bloed en de organen. Aangezien SR2 het effect van GW in het lichaam neutraliseert, ervaren de muizen die behandeld zijn met beide stoffen enkel het effect van GW in de hersenen.



Het gemuteerde huntingtine eiwit wordt door het hele lichaam geproduceerd. Gek genoeg lijkt GW bij ZvH-muizen te werken door zich te richten op het immuunsysteem buiten de hersenen.

Als GW werkt in de hersenen, zou je verwachten dat de dieren die met beide stoffen behandeld waren zouden verbeteren - maar dat was niet zo. Zij werden ziek en stierven, net zoals de onbehandelde muizen. Dit wijst er op dat de gunstige effecten van GW veroorzaakt worden door het effect op immuuncellen **buiten** de hersenen.

Iets soortgelijks was gezien bij een andere stof gebruikt door Muchowski, JM6. Samen wijzen deze resultaten er op dat het veranderen van het gedrag van het immuunsysteem in het lichaam gunstige effecten kan hebben op de hersenen, wat vele nieuwe aanvalsmogelijkheden biedt in het gevecht tegen de ZvH.

Een stap verder gaan

Hoe kan het effect van GW op immuuncellen bevorderend zijn voor de hersenen? Een mogelijkheid is door middel van de werking van cytokinen - de immuunsignaalmoleculen waar we het eerder over hadden. Herinnert u zich dat bloedmonsters van ZvH-patiënten hogere niveaus van cytokinen bevatten, in het bijzonder één die IL-6 heet.

Toen Muchowski's team de niveaus van IL-6 bepaalden in het bloed van de met GW-behandelde muizen, ontdekten zij dat deze lager waren - waar het op neer kwam, was dat GW het overactieve immuunsysteem had 'gekalmeerd'. Daarom voerden deze hardwerkende wetenschappers **nog** een studie uit om het effect van IL-6 verder te onderzoeken.

Deze keer gaven ze R6/2-muizen injecties met een antilichaam eiwit dat zich bindt aan IL-6, en het lichaam vertelt het te verwijderen. Muizen die hiermee behandeld waren hadden betere controle over hun bewegingen dan de onbehandelde muizen. Het effect was niet zo krachtig als bij GW, maar het was er wel. Dit suggereert dat het verminderen van IL-6 een mogelijke manier is om ervoor te zorgen dat de gunstige effecten van GW de hersenen bereiken.

Samenvatting

Deze studie, die vele jaren werk omvat, geeft ons veel stof tot nadenken.

We wisten al dat het immuunsysteem zich anders gedraagt binnen de ZvH, maar we waren niet zeker of het direct behandelen ervan een goed idee was.

Muchowski's studie levert sterk bewijs dat CB2-receptoren een belangrijke link zijn tussen het immuunsysteem in het lichaam en de ZvH in de hersenen.

Het medicijn GW had een gunstig effect op de zeer zieke R6/2-muizen, maar is nog nooit getest bij mensen. Er zullen dan ook veel veiligheidstesten moeten worden uitgevoerd om er zeker van te zijn dat de stof het niet schadelijk is. Medicijnen die CB-receptoren activeren zijn in sommige landen legaal (bijvoorbeeld Sativex, tegen de symptomen van Multipole Sclerose), maar tot op heden is er geen specifieke CB2-activerer op de markt.

Het is ook goed om te beseffen dat andere stoffen met een positief effect op R6/2-muizen tot dusver niet succesvol zijn gebleken bij mensen. Dit heeft te maken met het feit dat geen enkel dier een perfect model is voor de ZvH.

Een interessante invalshoek van dit onderzoek is het enigszins gunstige effect van het IL-6 antilichaam. Opvallend is dat een dergelijk medicijn al gelegaliseerd is voor mensen met artritis - het heet tocilizumab (of Actemra). Een klinische studie van dat medicijn binnen de ZvH is een mogelijkheid, en zal waarschijnlijk gemakkelijker van de grond te krijgen zijn dan een studie naar GW.

Ten slotte - omdat we vermoeden dat het u nog steeds bezig houdt - kan deze studie ons niets nuttigs vertellen over of cannabis wel of niet nuttig is voor ZvH-patiënten. Ondanks het feit dat cannabis CB2-activerende moleculen bevat, heeft het tevens honderden andere chemische stoffen - waarvan velen andere biologische effecten hebben die nog niet getest zijn binnen de ZvH. Dus hoewel we weten dat cannabis populair is binnen de ZvH en daarbuiten, kunnen we het op basis van deze studie niet onze wetenschappelijke goedkeuring geven.

Dr. Ed Wild, de auteur van dit HDBuzz artikel, is een collega van Prof. Sarah Tabrizi. Zij is een co-auteur van het besproken wetenschappelijke artikel. Dr. Wild was niet betrokken bij het onderzoek, en Prof. Tabrizi had geen inbreng in het HDBuzz artikel, welke overigens werd bewerkt door Dr. Jeff Carroll om objectiviteit te garanderen. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

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

therapieën behandelingen

microglia De immuuncellen van de hersenen.

beenmerg De kleverige materie in het midden van de botten en dat bloedcellen produceert.

receptor een molecule aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

knockout Een vorm van genetische manipulatie waarbij dieren worden gefokt waarbij een bepaald gen ontbreekt.

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

JM6 Een experimenteel medicijn dat door het lichaam wordt omgezet in Ro-61, dat het enzym KMO remt

© HDBuzz 2011-2021. 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 24 februari 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/108>