

Verven om niet te sterven? Methyleenblauw gunstig voor ZvH muizen

Uit de blauwe lucht - Methyleenblauw bestrijdt ZvH door eiwit klonten te voorkomen.

Geschreven door Dr Tamara Maiuri | 6 februari 2013 | Bewerkt door Professor Ed Wild

Vertaald door Jaco Wessels | Origineel gepubliceerd op 8 januari 2013

Een van de typische aspecten van de Ziekte van Huntington is de formatie van eiwit klonten in hersencellen. Het is niet duidelijk of die eiwit klonten de ziekte veroorzaken, maar behandeling met een blauwe kleurstof die de klonten ontrafelt, heeft nu de aanvang van symptomen bij ZvH muizen vertraagt. Hoe nu verder met dit medicijn dat urine en oogwit blauw kleurt?

Oud blauw

Methyleenblauw is een kleurstof met veel toepassingen. Het wordt al meer dan 100 jaar als medicijn gebruikt tegen allerlei aandoeningen, variërend van malaria tot infecties aan urinewegen.



Aggregaten zijn verwarde klonten van vele verschillende eiwitten. Ze hopen zich op in de neuronen van patiënten met de Ziekte van Huntington. Het is niet duidelijk of ze schadelijk zijn of beschermend, of een beetje van beide.

Een reden dat het voor zoveel verschillende dingen wordt gebruikt is omdat het zoveel biologische effecten heeft. Methyleenblauw kan werken als antioxidant waardoor het cellen beschermt tegen oxidatieve stress. Verder lijkt het erop dat het cellen helpt om oude ongebruikte eiwitten te verwijderen, en het voorkomt dat eiwitten aan elkaar blijven plakken.

Volgens nieuw onderzoek in cellen, fruitvliegjes en muizen, zou Methyleenblauw helpen schade te voorkomen die ontstaat door de Ziekte van Huntington (ZvH). Dit onderzoek suggereert dat de eigenschap van Methyleenblauw om eiwitklontering tegen te gaan hierbij belangrijk is.

Een kleverige toestand

Om te het probleem van kleverige eiwitten te begrijpen, moeten we even terug naar de basis.

Waar komen eiwitten vandaan? Van een heerlijk sappig biefstukje toch? Het klopt dat wij onze eiwitten uit ons dieet krijgen, maar in ons lichaam worden ze afgebroken in kleine stukjes die weer als bouwstenen dienen voor de eiwitten die we nodig hebben.

Om te weten hoe die bouwstenen aan elkaar geknoopt moeten worden om nuttige eiwitten te maken, moeten de cellen bij hun genen te rade gaan. De genen, bestaand uit DNA, bevatten de receptuur en werkinstructies.

Het gen dat de ZvH veroorzaakt bevat het recept voor het eiwit huntingtine. Patiënten met het verlengde, of gemuteerde, Huntington gen, vormen een verlengd, of gemuteerd, huntingtine eiwit.

We weten niet precies hoe dat verlengde huntingtine eiwit schade veroorzaakt, maar één van de typische eigenschappen ervan is dat het aan elkaar plakt en klontjes eiwit vormt in de hersenen van de patiënten. Wetenschappers houden nu eenmaal van dure woorden en daarom noemen ze de klontjes aggregaten.

Bij ziekten als Alzheimer en Parkinson worden aggregaten van verschillende soorten eiwitten in de hersenen gevonden. Dus als het gemuteerde huntingtine aggregaten vormt en aggregaten worden gevonden in neurondegeneratieve ziekten, dan moeten de aggregaten de ziekte veroorzaken, toch?

Nou, wanneer iemand je vertelde dat brandweerwagens vaak bij branden gevonden worden, zou je er toch mooi naast zitten als je daaruit zou concluderen dat brandweerwagens de brand veroorzaken. Eigenlijk weten wetenschappers niet zeker of de aggregaten de problemen veroorzaken of dat ze gewoon gevormd worden door de stervende hersencellen.

Om de zaak nog ingewikkelder te maken, je hebt verschillende typen aggregaten. Sommige lossen gemakkelijk op, anderen niet. Er lijkt zich bewijs op te stapelen dat het de ongepaarde en kleine, gemakkelijk oplosbare aggregaten zijn die de problemen bij de ZvH veroorzaken. Deze worden de oplosbare aggregaten genoemd. Aggregaten die heel moeilijk oplossen worden logischerwijs onoplosbare aggregaten genoemd.

Voeg Methyleenblauw toe - een blauwe kleurstof die de vorming van beide typen aggregaten blokkeert.

De kluwen ontrafelt?

Wetenschappers in Californië, geleid door prof. Leslie Thompson, keken eerst naar gemuteerd huntingtine eiwit in een reageerbuisje. Het bevatte zowel oplosbare als onoplosbare aggregaten. Ze vonden dat Methyleenblauw niet alleen de vorming van aggregaten tegengaat, maar dat het ook bestaande kluwen ontrafelt.

Het ontrafelen van bestaande aggregaten, is naast het voorkomen van de vorming van nieuwe aggregaten, goed nieuws voor patiënten die al eiwit aggregaten in hun hersenen hebben.

Eiwitten in reageerbuisjes zijn leuk, maar hoe zit het met hersencellen? Het volgende dat het team deed was Methyleenblauw toevoegen aan gemuteerde hersencellen die gekweekt waren in een schaaltje. Methyleenblauw voorkwam dat het huntingtine eiwit klontjes vormde in de neuronen. De cellen leefden langer dankzij de Methyleenblauw behandeling; een goed teken.



Net zoals in deze kunstbewerking kleurt Methyleenblauw het oogwit blauw. Dat is problematisch bij het testen van dit medicijn in verband met placebo effect.

Vervolgens vroeg het team zich af wat er zou gebeuren als ze Methyleenblauw zouden toedienen aan fruitvliegjes met het ZvH gen. Het bleek dat na toediening van Methyleenblauw in een vroeg ontwikkelingsstadium, de neurondegeneratie minder erg was. Maar het had geen effect na toedienen bij volwassen vliegjes.

De volgende halte is het Huntington muis model. De onderzoekers gebruiken R6/2 muizen die erg snel ziek worden. Opnieuw bleek Methyleenblauw aggregaatvorming tegen te gaan en bewegingsproblemen te vertragen.

Het voorkwam niet alle symptomen, maar een vervolg studie met muizen die minder progressief de ziekte ontwikkelen, dat meer op menselijk ZvH lijkt, kan wellicht meer informatie geven.

In ieder geval kan een medicijn wat aggregaten ontrafelt helpen om te begrijpen wat de aggregaten precies doen in het ziekteproces.

En bij mensen?

De gedachte om Methyleenblauw te gebruiken bij de behandeling van de ZvH kwam niet uit de blauwe lucht vallen. Deze eigenaardige kleurstof heeft een... kleurrijk verleden op het gebied van neurodegeneratie en dementie onderzoek.

Methyleenblauw beïnvloedt ook de aggregaatvorming bij Alzheimer. Een klinische test uit 2008 verraste de Alzheimer onderzoekers vanwege de enorme verbeteringen bij patiënten die het medicijn innamen.

Het enthousiasme taande weer wat vanwege het uitblijven van nieuwe gegevens na de eerste studie.

TauRx Therapeutics Inc. - het bedrijf achter de eerste Methyleenblauw studie - kondigde pas geleden aan dat het twee wereldwijde studies met Alzheimer patiënten gaat uitvoeren met een verbeterde versie van Methyleenblauw. De verbeterde versie heet LMTXTM. Het wordt aangeprezen als een medicijn dat beter in de hersenen opgenomen wordt en minder bijwerkingen heeft. Toch blijft het onduidelijk waarom het bedrijf stopte met het eerste medicijn, terwijl de resultaten zo gunstig waren.

Het 'verbeterde' medicijn is een stap in de goede richting, omdat het niet duidelijk is of Methyleenblauw de hersenen kan bereiken als het oraal ingenomen wordt.

Methyleenblauw heeft nog een ander eigenaardige eigenschap die het bijzonder lastig maakt om het te testen in klinische studies.

Een belangrijk aspect van een klinische studie is dat zowel onderzoekers als patiënten niet bevooroordeeld mogen zijn. Om dat te voorkomen worden testen **dubbel blind** uitgevoerd, wat inhoudt dat zowel de onderzoeker als proefpersoon niet weten wie het medicijn neemt en wie in de controle groep zit, en dus een placebo krijgt.

Maar de proefpersonen die Methyleenblauw nemen worden letterlijk blauw! Omdat het een kleurstof is, kleurt Methyleenblauw de urine en ook het wit in de ogen. Daarom is het onmogelijk om de studie dubbel blind uit te voeren. In de Alzheimer test was de blauwe plas een duidelijk teken dat de patiënt echte medicijnen had gekregen. Alleen die wetenschap kan de patiënt zich aanmerkelijk beter laten voelen, het zogenaamde **placebo effect**. Zou dat de uitslag van de test beïnvloedt hebben?

Het is duidelijk dat er nog aardig wat problemen te overwinnen zijn voordat we zeker kunnen zeggen dat Methyleenblauw helpt bij de ZvH. Het medicijn wordt al geruime tijd veilig aan mensen toegediend, maar voor een succesvolle ZvH test moeten we eerst gegevens zien die bewijzen dat het in voldoende mate de hersenen bereikt om effect te hebben op aggregaten.

De eerste testresultaten van de Californische groep tonen wel degelijk aan dat het een interessant medicijn is om aggregaten te bestuderen en als mogelijke behandeling. De resultaten van de Alzheimer test zullen ook van interesse zijn voor Huntington patiënten en hun families.

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

GLOSSARIUM

antioxidant een chemische stof die schadelijke stoffen kan 'opdweilen' nadat cellen de energie uit het voedsel hebben gehaald.

placebo 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.

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

© 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 13 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/110>