

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

Prana Biotech publiceert de data van het effect van PBT2 in ziekte van Huntington-diermodellen



Prana Biotechnology heeft data vrijgegeven waaruit blijkt dat hun stof - PBT2- effectief is in ZvH-diermodellen

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 25 januari 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Kevin van der Leer

Origineel gepubliceerd op 14 januari 2013

De Huntington Study Group en Prana Biotechnology voeren momenteel een klinische test - Reach2HD - uit om te bepalen of de stof PBT2 effectief is in ZvH-patiënten. Ze hebben nu de informatie en bevindingen van de preklinische test vrijgegeven waaruit blijkt dat het medicijn effectief is in twee diermodellen van de ZvH.

De geschiedenis van PBT2

Veel ziekte van Huntington-families waren opgetogen toen zij hoorden over een nieuwe speler die een vernieuwende behandeling voor de ziekte van Huntington (ZvH) ontwikkelde. Prana Biotechnology, een medicijnontwikkelaar uit Australië, heeft een nieuwe stof ontwikkeld die zij **PBT2** noemen.

HDBuzz heeft al eerder verslag gedaan over Prana's geneesmiddel dat op een verrassende en vernieuwende manier werkt. Alhoewel alle details nog niet volledig begrepen worden, is de stof ontworpen om in te grijpen op de interacties tussen het huntingtine eiwit en het metaal koper.



Ingrijpen op koper in het lichaam klinkt wellicht als een rare en opmerkelijke manier om de ziekte van Huntington te bestrijden, maar er is een voorgeschiedenis van onderzoek naar de impact van koper in de hersenen van ZvH-patiënten.

Een andere genetische ziekte, **ziekte van Wilson** genaamd, wordt veroorzaakt door mutaties in een gen dat helpt bij het verwijderen van koperoverschotten uit cellen. In de cellen van patiënten met de ziekte van Wilson bevindt zich te veel koper omdat, als gevolg van het defecte gen, dit koper niet kan verwijderd worden uit de cel.

Het blijkt dat patiënten met de ziekte van Wilson schade oplopen in dezelfde gebieden van de hersenen als bij ziekte van Huntington, en dat bij de ZvH het koper zich ook in deze gebieden ophoopt. Dit ondersteunt het idee dat koper belangrijk zou kunnen zijn voor de specifieke gedeelten van de hersenen die afsterven bij de ZvH.

Gebaseerd op de eigen onderzoeken die suggereerden dat PBT2 effectief is tegen de ziekte van Huntington is Prana Biotechnology samen gaan werken met de Huntington Study Group om een klinische test van het geneesmiddel bij ZvH-patiënten op te zetten. De test, die momenteel uitgevoerd wordt in de VS en Australië, heet **Reach2HD**.

Deze test werd zo snel opgestart dat buiten het bedrijf slechts weinig mensen daadwerkelijk de data hadden gezien waaruit zou blijken dat de stof effectief zou zijn. Ze hebben deze data nu gepubliceerd in een nieuw tijdschrift, het Journal of Huntington's Disease.

De diermodellen

Voordat wetenschappers een stof testen bij mensen willen ze eerst een idee hebben of de stof veilig en effectief is. De enige manier om dit te onderzoeken is om de stof toe te dienen bij dieren die genetisch gemanipuleerd zijn om hetzelfde gemuteerde ZvH-gen te dragen als menselijke patiënten.

Deze dieren hebben problemen die, op sommige manieren, de problemen van ZvH-patiënten imiteren. Ondanks dat de dieren niet de ziekte van Huntington hebben, bieden ze wel een objectieve manier om te testen of een stof impact heeft op de problemen die veroorzaakt worden door het gemuteerde ZvH-gen.

Om PBT2 te testen heeft een team wetenschappers - onder leiding van Stephen Massa van de Universiteit van Californië in San Francisco - zich gewend tot twee verschillende diermodellen van de ZvH. Als eerste gebruikten ze een kleine worm met een grote naam - '**Caenorhabditis elegans**'. In tegenstelling tot mensen, met hun miljarden hersencellen, heeft **C. elegans** er precies 302.

Door in **C. elegans** een gen tot expressie te brengen dat lijkt op het gen van de ziekte van Huntington worden de wormen verlamd en zijn zij niet in staat te bewegen. Omdat de wormen zo klein zijn en een korte levensduur hebben kunnen ze gebruikt worden om snel te testen of een stof de schade vermindert die geassocieerd wordt met het gemuteerde gen.

Het tweede dier dat gebruikt werd om de doeltreffendheid van PBT2 te testen was een muis die genetisch gemanipuleerd werd om uiting te geven aan het gemuteerde ZvH-gen. Dit gen maakt ze heel snel zeer ziek - ze hebben problemen met het coördineren van bewegingen, laten krimp van de hersenen zien vergelijkbaar met dat wat gezien wordt bij ZvH-patiënten en, uiteindelijk, sterven ze erg jong. Deze muizen zijn een simpele manier om een potentieel ziekte van Huntington-medicijn te testen - wetenschappers dienen de stof toe aan de muizen en onderzoeken of het de symptomen kan verbeteren.

De resultaten

In het wormmodel bleek PBT2 erg effectief - de wormen die behandeld waren met PBT2 bleven veel langer en zonder verlamming in leven. Het redden van wormen is mooi, maar het staat ver weg van het redden van mensen! De muizen staan ondanks dat ze klein zijn en relatief simpel gedrag vertonen, veel dichterbij mensen. Hoe deed PBT2 het bij de ZvH-muizen?

ZvH-muizen behandeld met PBT2 lieten verbeteringen zien in de coördinatie van hun bewegingen, ze waren minder onhandig. Interessanter nog, de behandeling met PBT2 verlengde significant de overleving van ZvH-muizen: behandelde muizen leefden 26% langer dan de onbehandelde. Dat is een best redelijke verlenging, al moeten we onthouden dat de muizen nog altijd zeer ziek waren gedurende de verlengde periode van hun leven.

Andere meetresultaten toonden verbetering aan na behandeling met PBT2. Zoals veel ZvH-patiënten verliezen ZvH-muizen gewicht. Gewichtsverlies kan een groot probleem zijn voor ZvH-patiënten en het is moeilijk te bestrijden. Behandeling met PBT2 hielp de ZvH-muizen om hun gewicht te bewaren op een vrij ingrijpende manier.

In de hersenen lieten de ZvH-muizen verschrompeling zien die vergelijkbaar is met wat men vaststelt bij ZvH-patiënten. Dit verlies werd op een significante maar onvolledige manier beperkt door de muizen te behandelen met PBT2. Dit zou er op wijzen dat de stof niet simpelweg symptomen maskeert, maar misschien daadwerkelijk het afsterven van de hersenen - in eerste instantie de oorzaak van de symptomen - stopt.

Valkuilen en vragen

Al met al is het gemakkelijk om te zien waarom deze wetenschappers zo enthousiast waren over de resultaten van PBT2. Vooral bij de muizen waren de heilzame effecten erg indrukwekkend.

Zoals met elke test uitgevoerd bij dieren loont het om stil te staan bij de beperkingen. De muizen werden bijvoorbeeld al vanaf 3 maanden met PBT2 behandeld - in essentie vanaf het moment dat ze voor het eerst zelfstandig eten en drinken, in plaats van gezoogd te worden door hun moeders. Dat is niet wat zal gebeuren bij mensen die de stof pas toegediend krijgen nadat hun symptomen beginnen. Kan PBT2 werken als het pas wordt gegeven aan iemand die al ziek is? Dat weten we nog niet.

PBT2 heeft voordelen bovenop die van andere experimentele ZvH geneesmiddelen. Zo weten we dat het de hersenen bereikt, waar het moet terecht komen om te werken. Daarnaast werd aangetoond dat het goed verdragen wordt door Alzheimer-patiënten, waardoor het onwaarschijnlijk is dat het omwille van bijwerkingen afgewezen zou worden.

De klinische test die momenteel loopt bij patiënten is formeel enkel ontwikkeld om te bestuderen of PBT2 veilig is voor ZvH-patiënten wanneer het gedurende 26 weken toegediend wordt. Maar de onderzoekers meten bij deze patiënten tevens een scala aan andere veranderingen die veroorzaakt worden door de ZvH, o.a. gedragsveranderingen, problemen bij nadenken en biologische veranderingen in het bloed, de urine en de hersenen. Naar deze dingen kijken kan ons nu al een hint geven of PBT2 effectief is.

In het licht van de positieve resultaten bij diersmodellen is HDBuzz verheugd te horen dat de klinische test nu volledig gerekruteerd is. We kijken uit naar de resultaten.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

© 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 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/112>