

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

## ZvH Therapieën Conferentie 2013 Updates: Dag 3



Laatste dag van ons verslag over de ZvH Therapieën Conferentie

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 30 mei 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 11 april 2013

---

*Ons dagelijks verslag uit het Italiaanse Venetië van de derde en laatste dag van de jaarlijkse Ziekte van Huntington Therapieën Conferentie*

9:07 - Dag 3 van de ZvH therapieën conferentie begint met een sessie over de meest opwindende programma's van CHDI, die de klinische fase naderen.

9:10 - **Marg Sutherland** van het National Institute of Health beschrijft hun programma's gericht op financiering en ondersteuning van onderzoek naar de ZvH. Ze beschikken over een jaarbudget van 54 miljoen USD om het ZvH-onderzoek te ondersteunen.

9:27 - **Margaret Zaleska** van Pfizer beschrijft de enorme inspanningen van de farmagigant om een nieuw, veelbelovend medicijn tegen de ZvH te ontwikkelen. Pfizer's nieuwe medicijn ("MP10") richt zich op iets dat "phosphodiesterase-10A" wordt genoemd. Bij ZvH-muizen heeft MP-10 een aantal gunstige effecten, wat het idee ondersteunt dat het wellicht nuttig kan zijn voor patiënten. Het is bemoedigend dat de gunstige effecten van de MP-10 in ZvH-muizen langer doorwerken dan het medicijn zelf, wat suggereert dat het zou kunnen werken op meer dan de symptomen alleen. Pfizer voltooide een studie bij ZvH-patiënten waarbij gebruik werd gemaakt van beeldvormingstechnieken om te helpen bij de beslissing al dan niet verder te gaan met het testen van het medicijn. Het antwoord: *JA*. De studie van Pfizer zal de veiligheid en verdraagzaamheid bij ZvH-patiënten beoordelen, zal 28 dagen duren en gebruik maken van functionele MRI beeldvorming. Pfizer verwacht dat de medicijnstudie met ZvH-patiënten zal beginnen in 2014.



De therapieën conferentie werd dit jaar gehouden in Venetië.

10:18 - **Ladislav Mrzljak** geeft een update over het KMO-remmend onderzoeksprogramma van het CHDI. Bij de ZvH zouden KMO-remmers de balans verbeteren tussen gunstige en schadelijke chemicaliën in de hersenen. Het medicijn van CHDI kreeg de naam CHDI246. CHDI246 is met voorsprong gekozen als kandidaat omwille van zijn KMO-remmende eigenschappen, maar dringt niet gemakkelijk door tot in de hersenen - het heeft echter een

gunstige impact op het bloed en biedt daardoor voordelen voor de hersenen. CHDI246 produceert het soort chemische veranderingen die we willen zien in het hersenvocht van ZvH-diermodellen. CHDI264 brengt geen verbetering bij ZvH-muizen. Dat is een beetje een verrassing, maar kan het gevolg zijn van de fundamentele verschillen tussen muizen en mensen. Onderzoek van het CHDI bekijkt of JM6, een eerder gemelde KMO-remmer, werkt zoals gesteld werd in de publicatie. Ondanks de negatieve resultaten in muisstudies, betekenen gunstige chemische veranderingen in testen bij primaten dat CHDI verder wil gaan met CHDI246.

11:07 - **Vahri Beaumont** van CHDI beschrijft hun werk over “HDAC-remmers”. Uit jarenlang onderzoek van Gill Bates aan het King’s College in Londen blijkt dat het blokkeren van een specifieke HDAC - HDAC4 - helpt bij ZvH-muizen. HDAC4 hecht zich enkel aan het gemuteerde ZvH eiwit, niet aan het reguliere. Dat wijst erop dat HDAC4 nadelig is bij de ZvH. Het wegwerken van de helft van HDAC4 bij ZvH-muizen maakt dat hun neuronen veel beter functioneren, en helpt hen langer te leven. CHDI werkt aan een geneesmiddel dat kan worden ingenomen als een pil om HDAC4 te blokkeren. CHDI heeft een aantal specifieke geneesmiddelen geïdentificeerd die krachtige HDAC4-remmers zijn, welke momenteel getest worden bij muizen. Beaumont vertelt ons dat uit eerdere gegevens blijkt dat het blokkeren van HDAC4 met een medicijn geen grote verbeteringen van ZvH-symptomen teweeg brengt bij de muizen die dit medicijn toegediend kregen. Er is dus nog veel werk te doen om het effect van HDAC op de ZvH te begrijpen.

11:56 - \* Jonathan Bard \* van CHDI geeft een update over TrkB-activerende medicijnen (uitgesproken ‘trakbie’). TrkB activatoren hebben tot doel de ‘voedende’ effecten van de stof BDNF in de hersenen na te bootsen. Het houdt neuronen in leven en is verminderd bij de ZvH. CHDI tracht ook het BDNF rechtstreeks in de hersenen te brengen, waarbij een virus dat AAV heet als transportmedium wordt gebruikt. CHDI test twee op antilichamen gebaseerde TrkB-activerende moleculen. De eerste resultaten van het viraal geleverde BDNF in muizenhersenen zien er goed uit; zoals verwacht verhoogt het de TrkB-activiteit. CHDI’s TrkB en BDNF programma’s staan nog in de kinderschoenen, maar het klinkt veelbelovend. Deze kerels kennen hun vak.

14:15 - De volgende sessie gaat over biomarkers; het uitzoeken van de beste manier om de voortgang van de ZvH te voorspellen en te meten om te bepalen of een medicijn werkt.

14:20 - **Beth Borowsky** van CHDI beschrijft het onderzoek met betrekking tot een stof die 8OHdG wordt genoemd, en waarvan vroeger werd gerapporteerd dat het een biomarker is voor de ZvH. 8OHdG wordt geproduceerd als het DNA beschadigd is, en een publicatie uit 2006 meldde een verhoging ervan in het bloed van ZvH-patiënten. Borowsky heeft leiding gegeven aan een uiterst zorgvuldig uitgevoerde herevaluatie van 8OHdG in honderden bloedmonsters. Borowsky meldde dat er eigenlijk geen verschillen werden vastgesteld in 8OHdG met betrekking tot het ziektestadium of voortgang van de ziekte. 8OHdG is daarom geen biomarker voor het ziektestadium of de voortgang van de ziekte. Strengere ‘replicaties’ als deze - het zorgvuldig herhalen van bevindingen van anderen - is een ongelooflijk belangrijk onderdeel van de

wetenschap, maar wordt zelden gedaan. Borowsky zegt dat de vierjarige Track-HD studie de beste beeldvormings, klinische en cognitieve (denken) biomarkers heeft geïdentificeerd. De meest recente gegevens van Track-HD vertellen ons dat de hersenomvang en andere metingen kunnen voorspellen hoe de ziekte zich kan ontwikkelen in de toekomst (het is echter belangrijk om op te merken dat deze metingen nog niet bruikbaar zijn bij individuele patiënten, alleen wanneer er gemeten wordt in groepen). De volgende stap is om deze metingen te gebruiken als hulp bij het uitvoeren van medicijnstudies bij ZvH-patiënten.

14:46 - **Borowsky**: CHDI ondersteunt ook de CAB studie, die geoptimaliseerde denktesten voor klinische proeven bij de ZvH ontwikkelt. 'Samengestelde' cognitieve scores, het combineren van de resultaten van verschillende testen, is waarschijnlijk de beste methode. Het is tijd om onze meest veelbelovende biomarkers te testen in een klinische studie.

14:52 - **Borowsky** kondigt CHDI's eerste klinische studie met mensen aan: conditietraining bij de ZvH! De proef zal in de eerste plaats gericht zijn op het valideren van de biomarkers die we in de afgelopen jaren hebben ontwikkeld. Maar er wordt ook onderzocht of lichaamsbeweging goed is.

15:00 - **Tiago Mestre** geeft de stand van zaken over de Enroll-HD studie die in uitvoering is. Enroll-HD combineert, actualiseert en vervangt de Europese Registratie en de Amerikaanse Cohort studie. Enroll-HD is een observationele studie - deelnemers worden onderzocht, maar er worden geen medicijnen toegediend. Enroll-HD heeft tot doel de ziekte te begrijpen, de klinische zorg te verbeteren en klinisch onderzoek mogelijk te maken (bijvoorbeeld biomarkers en toekomstig medicijnonderzoek). Personen met een positief of negatief ZvH-testresultaat, personen die de test niet hebben ondergaan en personen die geen risicodragers zijn kunnen allemaal deelnemen aan Enroll-HD. Het doel is om in elke regio waar de studie wordt uitgevoerd (Noord- & Zuid-Amerika, Europa, Australië) een derde van de risicodragende populatie te werven.

16:07 - **Carole Ho** van Genentech geeft de stand van zaken over het Alzheimer Preventie Initiatief. We moeten leren van andere neurodegeneratieve aandoeningen. De meeste gevallen van de ziekte van Alzheimer worden niet veroorzaakt door een specifieke mutatie (zoals bij de ZvH), maar bij sommige gevallen is dat wel zo. Recente Alzheimer medicijnstudies hebben teleurgesteld, wat misschien komt doordat het medicijn te laat in het ziekteproces werd toegediend. Met een focus op het kleine aantal patiënten met genetische vormen van de ziekte van Alzheimer zouden behandelingen echter veel eerder gegeven kunnen worden. Genentech begint nu met het testen van zijn nieuwe medicijn Crenezumab bij mensen met de genetische vorm van Alzheimer, nog voordat de symptomen optreden. **Iedereen** met de ZvH heeft dezelfde genetische mutatie, dus preventieve proeven of proeven in een zeer vroeg stadium zijn wellicht mogelijk. Goed nieuws voor de ZvH! Het Genentech medicijn zou overigens niet werken bij de ZvH, maar we zouden wel kunnen leren van deze manier van proeven doen. De FDA heeft onlangs haar criteria versoepeld voor de goedkeuring van nieuwe Alzheimer medicijnen, waardoor alles een beetje makkelijker wordt. De Alzheimer studie wordt uitgevoerd met patiënten uit Columbia wiens genetische informatie werd gebruikt om het medicijn te

ontwikkelen. De ZvH-gemeenschap mag de Venezolaanse families niet vergeten waar de ziekte veelvuldig voorkomt en waarvan het DNA heeft bijgedragen aan het vinden van het ZvH-gen.

17:00 - De laatste spreker is **Kenneth Marek** van het Institute for Neurodegenerative Disorders, CT USA, een expert op het gebied van methoden voor 'moleculaire beeldvorming'. Hersenscans met namen als PET en SPECT helpen om de chemische veranderingen in de hersenen van levende individuen waar te nemen. Moleculaire beeldvorming is al beschikbaar om te helpen bij de diagnose van Parkinson en de ziekte van Alzheimer door het meten van de ophoping van schadelijke eiwitten. We hebben nog geen manier om met scanningstechnieken de hoeveelheid van het huntingtine eiwit te meten bij patiënten, maar dit zou zeer nuttig zijn en er wordt aan gewerkt. Andere vormen van beeldvorming kunnen echter nuttig zijn voor onderzoek naar de ZvH, zoals een methode die PDE10 meet, het doel van de Pfizer's ZvH-medicijn.

## Slotconclusies

Deze avond brengt het einde van de ZvH Therapieën Conferentie van dit jaar, en we nemen afscheid van elkaar en van Venetië. Het einde van deze bijeenkomst smaakt altijd bitterzoet - aan de ene kant zijn het stimulerende dagen geweest van top ZvH-wetenschap, en zullen we vol goede moed en volledig op de hoogte terugkeren naar onze dagelijkse activiteiten. Maar op hetzelfde moment herinneren de onvermijdelijke uitdagingen waar we voor staan ons aan onze moeilijke opdracht, en aan het belang voor de ZvH-families om zo snel mogelijk succes te boeken.

Bij het meest boeiende nieuws dit jaar hoort de snelle vooruitgang van Pfizer's PDE10A medicijn richting humane klinische proeven, mogelijk gemaakt door de samenwerking met CHDI. De hier gepresenteerde gegevens van ZvH-muizen behoren tot de meest opwindende ooit gezien voor nieuwe medicijnen. Naast de hooggespannen verwachtingen als kandidaat-medicijn, halen de proeven die Pfizer en CHDI plannen voordeel uit alles wat we vroeger hebben geleerd van de TRACK-HD en PREDICT-HD studies, en zal dit de meest geavanceerde studie zijn die ooit werd uitgevoerd in de ZvH .

Ook gen-uitschakeling kreeg deze week een spannende impuls in de vorm van de aangekondigde multi-miljoen dollar samenwerking tussen biotech Isis en farmagigant Roche om medicijnen gericht op ZvH gen-uitschakeling naar de klinische fase te brengen. Net als veel andere wetenschappers denken we dat gen-uitschakeling de meest veelbelovende aanpak is voor het ontwikkelen van zinvolle behandelingen voor ZvH-families, en het is hoopgevend dat grote bedrijven bereid zijn om belangrijke financiële middelen in de behandeling te investeren.

Het ontwikkelen van behandelingen voor de ZvH is zo'n grote uitdaging dat een aantal pogingen zeker tot niets zullen leiden. Zo zijn sommige medicijnen die in de beginfase van het onderzoek hoopvol leken, waaronder de HDAC4 remmers van CHDI, minder opwindend dan verwacht. Ook het falen van 8OH-dG als een 'biomarker' voor de ZvH betekent dat we een instrument minder ter beschikking hebben voor klinische proeven. Toch moedigen wij de families aan om, zoals wijzelf, deze 'mislukkingen' te bekijken als positieve ontwikkelingen die ons richten op de meest veelbelovende benaderingen.

De weg naar effectieve behandelingen voor de ZvH is lang. Hoewel we nog niet aan het einde van deze weg zijn is het duidelijk dat we grote vooruitgang hebben geboekt. De ontwikkelingen die op deze bijeenkomst werden voorgesteld stemmen ons energiek, enthousiast en hoopvol voor de toekomst van ZvH-behandelingen.

---

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

---

## Verklarende woordenlijst

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

**klinisch onderzoek** zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een medicijn op mensen

**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.

**biomarker** elke test - inclusief bloedtests, denktests en hersenscans - die de progressie (evolutie) van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken naar nieuwe medicijnen sneller en betrouwbaarder maken

**PDE10** een eiwit in de hersenen dat een goed doel voor medicijnen en een biomarker kan zijn voor de ZvH. PDE10 wordt haast exclusief gevonden in delen van de hersenen waar hersencellen sterven als gevolg van de ZvH.

**HDAC** histone de-acetylases (HDAC's) zijn toestelletjes die de acetyl labels verwijderen van histonen, zodat deze het DNA loslaten waar zij aan 'vastgekleefd' zijn

**BDNF** breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronnen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.

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

**AAV** breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronnen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Gegeneerd op 23 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/125>