

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

Nieuwe studie toont aan dat voorgestelde ziekte van Huntington 'biomarker' niet bruikbaar is



Nieuwe studie toont aan dat een bloedstofje genaamd '8OHdG' geen goede biomarker is voor de ZvH. Slecht nieuws?

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 21 juni 2013

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Melvin Evers

Origineel gepubliceerd op 25 april 2013

Een specifieke soort schade genaamd 'oxidatieve stress' zou kunnen bijdrage aan het ziek worden en afsterven van cellen bij de ziekte van Huntington. Eerdere berichten suggereerden dat bloedniveaus van een chemische stof betrokken bij oxidatieve stress gebruikt zouden kunnen worden als 'biomarker' voor de ZvH in klinische studies. Maar nieuw gepubliceerd werk geeft aan dat het juist geen bruikbare biomarker is. Is dit slecht nieuws?

Waarom biomarkers nodig zijn

Iedereen die aan de ziekte van Huntington werkt heeft als doel een goed werkende therapie voor patiënten te ontwikkelen. Om daar te komen, moeten we medicijnen ontwikkelen. En om medicijnen te ontwikkelen, dienen we klinische studies uit te voeren om te testen of deze medicijnen werken.

Maar hoe weten we of een behandeling werkt? Wat betekent het, om "de voortgang van de ZvH te beïnvloeden?"

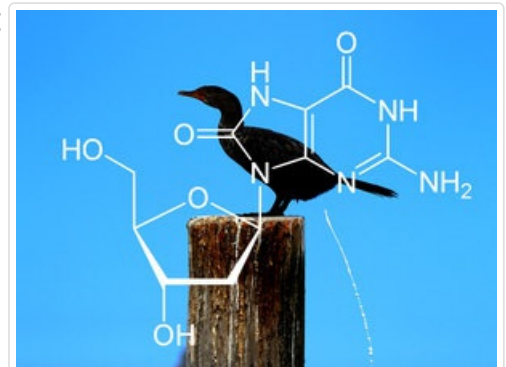
Met sommige medicijnen is het gemakkelijk om te zien of deze werken, omdat ze een duidelijk positief effect hebben op de symptomen van de ZvH, zoals op bewegingen die met de ziekte geassocieerd zijn.

Idealiter zouden we verder willen gaan dan symptomen, en een medicijn vinden dat de afbraak van hersencellen - wat tot de ZvH leidt - voorkomt, vertraagt, of stopt.

Dit is moeilijk bij de ziekte van Huntington en andere hersenaandoeningen, omdat we niet direct in het brein

kunnen kijken of de medicatie werkt. Een **biomarker** is iets wat we **kunnen** meten, iets wat ons een idee geeft wat er in het brein gebeurt.

Biomarkers zijn erg belangrijk omdat ze het potentieel hebben om de ontwikkeling van een mogelijk werkende therapie te versnellen. We willen metingen die betrouwbaar en gemakkelijk uit te voeren zijn, en ons iets kunnen vertellen over wat er gaande is in de hersenen van



De chemische structuur van 8-hydroxy-deoxy-guanosine. Het wordt geproduceerd als DNA is beschadigd en is genoemd naar vogelpoep.

patiënten met de ZvH, zonder hun schedels open te hoeven breken.

Als we goede biomarkers zouden hebben, kunnen we deze gebruiken om te bepalen of een nieuw medicijn een positief effect zou hebben op een toekomstig ZvH klinische studie.

Oxidatieve stress in de ZvH

Eén van de afvalproducten gemaakt door alle cellen in het lichaam, inclusief de hersenen, is een chemisch goedje genaamd **8OHdG**. De chemische naam - 8-hydroxy-deoxy-guanosine - is een mond vol, maar een redelijk simpele stof om te begrijpen.

Al onze genen zijn geschreven in een chemische taal die we DNA noemen. DNA zelf bestaat uit 4 'letters' die door wetenschappers 'basen' genoemd worden. Eén van deze basen wordt guanine genoemd, wat afgekort wordt tot 'G' wanneer we het hebben over de genetische code.

Als je wat weetjes wil om je vrienden te imponeren, dan kan je vertellen dat 'guanine' is genoemd naar vogelpoep - 'guano'. De eerste ongelukkige persoon die guanine heeft geïsoleerd, heeft dit gedaan met guano als start materiaal.

Onze cellen staan constant bloot aan allerlei soorten stress. Eén van de belangrijkste soorten wordt 'oxidatieve stress' genoemd. Eenvoudigweg hebben we zuurstof nodig om aan onze behoefte naar energie te voldoen, maar zuurstof is een schadelijk molecuul. En **8OHdG** is een stof welke geproduceerd wordt als zuurstof DNA beschadigt.

In 1997, leidde Dr. Flint Beal van het Weil Cornell Medical College een team dat verhoogde niveaus 8OHdG vond in hersenen van mensen die gestorven waren als gevolg van de ZvH. Dit, samen met een groot aantal vervolgstudies in dieren, heeft tot de veronderstelling geleid dat de ZvH geassocieerd is met verhoogde oxidatieve stress.

Voorafgaand werk

Gebaseerd op deze veronderstellingen over verhoogde oxidatieve stress in de ZvH, heeft een groep in 2006, geleid door Drs Diana Rosas en Steve Hersch van het Massachusetts General Hospital in Boston, gekeken naar de 8OHdG niveaus in bloed van ZvH patiënten die deelnamen aan een klinische studie.

Wat ze vonden was erg interessant - ze stelden vast dat ZvH patiënten veel hogere 8OHdG niveaus hadden in vergelijking met controle participanten. Noemenswaardig, de 8OHdG niveaus waren meer dan drie keer zo hoog - een enorme toename.

Het geteste medicijn bij deze klinische studie heet creatine en werd gedacht oxidatieve stress te kunnen kalmeren. En inderdaad, het toedienen van creatine bij deze patiënten leek te leiden tot een verlaging in het 8OHdG niveau.

“

Dit is hoe de wetenschap moet werken! Wetenschap is opbouwend, zelfs als het negatief lijkt. Elke studie bouwt voort op wat we al weten, en brengt ons een klein beetje dichterbij de ontwikkeling van een werkzaam medicijn voor de ZvH.

”

Gebaseerd op de resultaten van deze relatief kleine en korte studie, wordt creatine nu getest in meer dan 650 ZvH patiënten, over een veel langere periode. Deze nieuwe studie, genaamd CREST-E, zal ook de 8OHdG niveaus in het bloed meten.

Dus wat maakt 8OHdG ons duidelijk?

Recenter werk suggereert dat 8OHdG niet zo nuttig is als we in eerste instantie hoopten. Om bruikbaar te zijn als biomarker, hoopten we een verandering aan te kunnen tonen voordat mensen ziek worden van de ZvH. Zo niet, dan kunnen we de biomarker niet gebruiken om een klinische studie te starten die iedereen wil - eentje die bewijst dat een medicijn de ZvH kan voorkomen of haar aanvang kan vertragen.

In 2012, hebben we werk gezien van wetenschappers betrokken bij de PREDICT-HD studie over 8OHdG. Deze observationele studie onderzoekt mensen die de ZvH mutatie dragen, maar nog geen symptomen van de ziekte vertonen. Dit zijn de mensen die we in de toekomst willen behandelen, dus zoeken naar veranderingen in deze groep is een erg belangrijke eerste stap voordat we kunnen overgaan tot goede medicijnenstudies.

De 8OHdG niveaus zijn gemeten in het bloed van PREDICT-HD deelnemers. In deze groep werden kleine verschillen in 8OHdG niveaus gemeten. Ingewikkelde berekeningen suggereerden dat er een verhoogd 8OHdG niveau zou kunnen zijn bij mensen die het ZvH gen dragen, maar de verschillen waren erg klein.

Om het nog wat complexer te maken hebben de PREDICT-HD onderzoekers twee verschillende technieken gebruikt om 8OHdG niveaus te meten en hebben ze tegenovergestelde resultaten gevonden. Eén techniek toonde een kleine verhoging aan, en de andere liet helemaal geen verschil zien.

Nieuw werk om het belang van 8OHdG te verduidelijken

Dit was verwarrend, en maakt het moeilijk om te weten of 8OHdG gemeten zou moeten worden in ZvH patiënten als biomarker.

Hopende dit probleem te verduidelijken, hebben wetenschappers van het CHDI en de TRACK-HD studie een nieuwe studie ontworpen, die specifiek gericht is op het begrijpen van wat er gebeurt met 8OHdG in het bloed van ZvH patiënten en gendragers. Hun werk is pas gepubliceerd in het wetenschappelijk tijdschrift *Neurology*.

Als eerste hebben deze wetenschappers getest hoe nauwkeurig hun metingen waren. Dit is belangrijk, omdat zonder nauwkeurige metingen, de resultaten niet te vertrouwen zijn.



8OHdG mag dan afgefallen zijn als biomarker voor de ZvH, maar onderzoeken zoals TRACK-HD en PREDICT-HD hebben al tot andere biomarkers zoals hersenscans geleid, om zo klinische studies mogelijk te maken.

Na een duidelijk beeld te hebben verkregen hoe precies hun tools waren, heeft het team 320 bloedstalen van de TRACK-HD studie geanalyseerd. Deze studie heeft zeer secuur mensen met de ZvH mutatie over een periode van drie jaar gevolgd.

Gebruikmakende van beide meetmethoden, bewijst deze nauwkeurige studie dat er **geen** verschil is in 8OHdG niveaus in het bloed van ZvH gendragers. De niveaus waren bij aanvang niet hoger, en ze veranderden ook niet als de ziekte voortschreed. Dit betekent dat het 8OHdG niveau **geen** goede biomarker is voor ZvH klinische studies.

Dit is dus slecht nieuws, niet?

Dit mag er dan slecht uitzien - eerst dachten we dat 8OHdG een goede bloedmeting zou zijn voor ZvH medicijnenstudies, maar nu weten we dat dit niet het geval is.

Maar we denken echt dat dit erg nuttige informatie is. Het is moeilijk tot nieuwe ontwikkelingen te komen bij het vinden van nieuwe biomarkers als we blijven werken met markers die niet werken. Wetende dat 8OHdG niet bruikbaar is maakt het ons mogelijk onze beperkte middelen op meer veelbelovende biomarkers te richten.

Dit is hoe de wetenschap moet werken! Wetenschap is opbouwend, zelfs als het negatief lijkt. Elke studie bouwt voort op wat we al weten, en brengt ons een klein beetje dichterbij de ontwikkeling van medicijnen, en dichterbij het uitvoeren van klinische studies die tot een succesvolle medicatie voor de ziekte van Huntington leiden.

Studies zoals PREDICT-HD en TRACK-HD hebben een schat aan potentiële biomarkers opgeleverd die het onderzoeken waard zijn. Het uitsluiten van één marker die niet werkt, betekent dat we weer een stap dichterbij komen bij een andere die wél werkt.

Dr Wild, die het stuk opgemaakt heeft, werkt samen met Prof Sarah Tabrizi, welke een auteur is in één van de behandelde wetenschappelijke artikelen. Dr Wild is niet betrokken geweest bij het wetenschappelijke werk hier beschreven en zijn opmaak heeft de strekking van het artikel niet veranderd. De auteur van dit artikel, Dr Carroll, heeft geen belangenconflict. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

© 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

Gegenererd op 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/127>