

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

Wat de 'grote neurogeneratie doorbraak' betekent voor de Ziekte van Huntington



Zijn recente bevindingen bij met 'prionen' ingespoten muizen zo belangrijk voor de ZvH als gerapporteerd werd?

Geschreven door Eric Minikel op 6 december 2013

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 15 oktober 2013

Meerdere leden van de ZvH gemeenschap hebben de berichtgeving opgemerkt over een recente studie van de University of Leicester waarvan de BBC stelde dat het “Alzheimer, Parkinson, de ZvH en andere aandoeningen zou kunnen behandelen”. De betreffende studie is goed uitgevoerd onderzoek en is van enig belang. De pers hype rond de impact van deze studie is echter buiten alle proporties. Wat toont deze studie juist aan, en wat betekent ze voor de ZvH.

Prion ziekte

Artsen weten al lang dat in de hersenen van patiënten die overleden zijn aan de gevolgen van de ZvH, allerlei afvalstoffen worden gevonden die daar niet thuishoren. Het is alsof de hersencellen vergaten deze stoffen te verwijderen zodat ze zich hebben kunnen opstapelen voordat patiënten stierven. Wetenschappers noemen deze afvalophopingen **aggregaten** als ze gevonden worden in de hersenen van ZvH patiënten.

Deze vervuiling in de hersenen met diverse eiwitten stelt men vast bij vele ‘neurodegeneratieve’ aandoeningen, inbegrepen Alzheimer en Parkinson. Vanwege dit gemeenschappelijk kenmerk geloven sommige wetenschappers dat er sprake kan zijn van een gemeenschappelijke onderliggende oorzaak voor al deze ziekten. Andere onderzoekers merken op dat, hoewel deze afvalophoping wordt gevonden in vele ziekten, deze iedere keer uit vele verschillende componenten bestaat. In wezen wordt bij elke ziekte andere soorten afval teruggevonden, het is daarom niet duidelijk of deze problemen een gemeenschappelijke oorsprong hebben.

Nog een andere familie hersenziekten die verband houden met accumulatie van ongewenste stoffen zijn de zogenaamde “prion aandoeningen”. Prionen zijn infecterende deeltjes die uit eiwitten bestaan –maar in



In vele hersenziekten overweldigen eiwitten het afvalverzamelstelsel van cellen. Het PERK signaal vertraagt de aanmaak van eiwitten om cellen te helpen bij de opruiming. Bij prion ziekten doet het meer kwaad dan goed - maar is dat

tegenstelling tot virussen en bacteriën hebben ze geen DNA of RNA. Ooit heeft men erg getwijfeld aan hun bestaan en door wetenschappers werd daar fel over gedebatteerd, maar nu zijn ze welbekend als oorzaak van hersenaandoeningen.

ook zo bij andere ziekten?

Iedereen heeft een eiwit dat prion eiwit (PrP) heet en dat gewoonlijk perfect gezond is. Maar soms vouwt het PrP zich verkeerd op, en zodra dit gebeurt met één PrP molecule volgen al de andere moleculen ook, een beetje zoals vallende dominostenen doen.

In tegenstelling tot de ZvH die altijd door een genetische mutatie wordt veroorzaakt, kunnen prionziekten op drie verschillende manieren ontstaan: je kan een genetische mutatie in uw PrP gen hebben, je kan besmet worden met prionen (welbekend is de 'Gekke Koeienziekte'), of soms lijken ze uit het niets te ontstaan. Zodra de dominostenen beginnen te vallen hebben cellen moeite om zich te saneren en deze uit te stoten, en uiteindelijk ontstaat een zodanige ophoping dat cellen sterven.

Cellen fleuren op en zetten de vuilbak buiten

Vorig jaar beschreef een groep wetenschappers onder leiding van Prof Giovanna Mallucci van de universiteit van Leicester een cellulair communicatienetwerk waarvan zij dachten dat het bijdraagt tot hersenceldood bij prion aandoeningen.

Mallucci en collega's toonden aan bij muizen dat, eens de cellen gevuld zijn met verkeerd gevouwen PrP – de gevallen dominostenen – dit uiteindelijk iets in gang zet dat men 'ongevouwen eiwit respons' noemt. Dit is een normaal cellulair proces dat aan de cel de opdracht geeft om op te ruimen, omdat de vervuiling zich opstapelt en zo problemen schept.

Als onderdeel van deze opkuisactie activeren cellen een specifiek signaal dat **PERK** heet. Het activeren van PERK vermindert drastisch de snelheid waarmee nieuwe eiwitten worden aangemaakt. Dit draconisch mechanisme kan zich ontwikkeld hebben als een manier om de cel respijt te geven wanneer cellulair afval zich ophoopt .

Bij prion ziekten heeft deze reactie het tegenovergestelde effect omdat prionen slinkse manieren toepassen om aan het 'opkuissignaal' te ontsnappen. In feite heeft Mallucci en haar collega's in 2012 aangetoond dat PrP juist meer wordt aangemaakt als de 'ongevouwen eiwit respons' geactiveerd is.

In de studie uit 2012 zochten de auteurs naar manieren om prion ziekten aan te pakken door in te grijpen in de ongevouwen eiwit reponse. Het afremmen van de ongevouwen eiwit respons met genetische trucs, verlengde de levensduur van met prionen geïnfecteerde muizen met ongeveer 10 % . Ondertussen versnelde een behandeling van met prionen geïnfecteerde muizen met Salubrinal - een medicijn dat de ongevouwen eiwitrespons bevordert - de ziekte, met als gevolg de dood van de muizen enige dagen vroeger.

De interpretatie van deze resultaten is dat, in tegenstelling tot de verwachtingen, de ongevouwen eiwit respons slecht is voor prion ziekten. Het versnelt het afsterven van hersencellen door het verminderen van eiwitproductie, terwijl tegelijkertijd de productie van PrP - dat aan de basis van het probleem van het eiwit ligt - niet wordt gestopt: Het is alsof je huis wordt gevuld met gevallen dominostenen en je dus al je voedsel en meubelen weg gooit, terwijl je nog steeds dominostenen bijkoopt.

In hetzelfde jaar publiceerde het Brits farmaceutische bedrijf GlaxoSmithKline zijn ontdekking van een geneesmiddel genaamd GSK2606414 dat de hersenen kan bereiken en specifiek PERK remt. Dit opende een kans om hetzelfde cellulaire signaal aan te vallen met een krachtig geneesmiddel dat oraal kan toegediend worden en dat alle gebieden van de hersenen bereikt. Goed nieuws, toch?

“

Alhoewel deze bevindingen interessant zijn denken wij niet dat ze de aandacht verdienen die zij krijgen.

”

De nieuwe bevindingen

In de nieuwe studie die zoveel aandacht kreeg gebruikten Mallucci en collega's het nieuwe medicijn om de ongevouwen eiwit respons te remmen en de klinische indicaties te vertragen in met prionen geïnfecteerde muizen. Een beetje zoals in de presymptomatische fase bij de ZvH hebben prion ziekten een lange incubatietijd tijdens dewelke prionen gevormd worden, maar er geen symptomen zijn. Muizen in deze fase handelen normaal en alles ziet er prima uit in hun hersenen.

De groep van wetenschappers onder leiding van Mallucci zijn pioniers in de zoektocht naar de allereerste indicaties van prion ziekten bij met prionen geïnfecteerde muizen. De vroegste tekenen die zij hebben gevonden doen zich voor ongeveer 56 dagen nadat muizen met prionen besmet werden, en uiteindelijk bezweken de muizen aan de ziekte na ongeveer 84 dagen.

In deze nieuwe studie behandelde Mallucci muizen met het nieuwe medicijn van GSK met als doel te onderzoeken welk effect dit zou hebben op de voortgang van prion ziekte. Sommige van de behandelde muizen waren vrij van symptomen, terwijl andere muizen bij aanvang van de test al vroege symptomen vertoonden.

Alle onbehandelde muizen werden ziek na 84 dagen terwijl geen enkele met het medicijn behandelde muis ziek werd. Uit gedragstesten en onderzoek van de hersenen bleek in deze fase dat behandelde muizen vroege tekenen vertoonden van prion ziekten zonder dat ernstige symptomen werden vastgesteld. De muizen werden echter niet langer gevolgd om na te gaan hoe lang ze zouden overleven of hoe lang ze ziektevrij zouden blijven.

Problemen buiten de hersenen

Belangrijk is dat dit medicijn niet alleen invloed heeft op het PERK signaal in de hersenen, maar actief is in het hele lichaam. Behandeling met het medicijn bleek speciaal effect te hebben op de alvleesklier, een orgaan van cruciaal belang voor de normale verwerking van suiker door het lichaam. In feite werd vastgesteld dat het pre-diabetische veranderingen veroorzaakte in

behandelde muizen: een verhoogde bloedsuiker en gewichtsverlies met ongeveer 20%. Volgens de regels voor dierenwelzijn van de instelling waar Mallucci werkt betekende het gewichtsverlies dat deze muizen niet langer bestudeerd konden worden, en ze werden dan ook niet langer gevolgd om na te gaan wanneer de ziekte zou uitbreken.

Daarom kunnen we enkel maar raden hoe effectief deze behandeling was. Aangezien alle onbehandelde muizen de ziekte hadden ontwikkeld na 84 dagen, en dit niet het geval was voor de behandelde muizen moet het medicijn de ziekte zeer zeker vertraagd hebben. Een vertraging van waarschijnlijk ten minste 10 dagen of ongeveer 12%. Natuurlijk zou het meer kunnen zijn, maar dat kunnen we niet besluiten uit deze studie.

In het algemeen is het altijd moeilijk te zeggen hoe percentages zoals deze zich weerspiegelen op het verloop van de ziekte bij mensen. Vooral in dit geval is het moeilijk omdat de PERK remmende aanpak niet gericht is op de onderliggende oorzaken van de ziekte - de accumulatie van prionen - maar er eerder naar streeft neuronen in staat te stellen om een grotere accumulatie van prionen te verdragen voordat de dood intreedt.

Die duivelse details toch

Ondanks alle onbekende factoren is dit een boeiende studie omdat het een bewijs levert van het principe dat een aanval op het PERK netwerk therapeutisch waardevol kan zijn voor prion ziekten. Maar het is onwaarschijnlijk dat de reactie van het ongevouwen eiwit het enige toxische is aan prionen –er zijn verschillende andere disfuncties die neuronen kunnen doden indien het ongevouwen eiwit dat niet eerst doet.

Omwille van deze reden vinden we dit boeiende bevindingen, maar wij geloven niet dat de aandacht die er nu aan gegeven wordt, gerechtvaardigd is. Wij geloven dat er redenen zijn om een meer gematigd standpunt in te nemen dan wat de meeste persbronnen nu doen. Ten eerste: Er is geen bewijs dat dit middel neurodegeneratie 'voorkomt'. In een verklaring op de BBC werd professor Mallucci als volgt geciteerd: " Wat echt opwindend is, is dat dit middel neurodegeneratie volledig voorkomen heeft, en dat is een primeur."

Om dit in perspectief te zetten moet je weten dat meerdere behandelingen met andere medicijnen een uitstel van het ziektebegin van minstens dezelfde grootteorde hebben tewerk gesteld dan in deze studie. Uit elk van deze studies zou waarschijnlijk blijken dat ook deze behandelingen neurodegeneratie "volledig verhinderd" hadden, indien men de muizen enige weken na het ziektebegin bij de controlemuizen zou hebben onderzocht, en vervolgens niet meer. Echter, door het langer opvolgen van de muizen waren deze auteurs in staat vast te stellen dat de behandelingen het ziektebegin enkel alleen vertraagde.



Gemeenschappelijke problemen bij hersenziekten kunnen ons helpen begrijpen wat fout gaat. Maar het is zeer onwaarschijnlijk dat één geneesmiddel grote impact zal hebben op meerdere aandoeningen.

Ten tweede: De ongunstige effecten kunnen onvermijdelijk zijn. In een reactie op de ongunstige effecten die de oorzaak waren van de voortijdige beëindiging van de studie schrijft de BBC: Bijwerkingen zijn een probleem. Het middel werkte ook in op de alvleesklier waardoor de muizen een milde vorm van suikerziekte ontwikkelden en gewicht verloren.

In feite is dit waarschijnlijk geen bijwerking maar eerder een **hoofdwerking**. In het artikel verwijzen de auteurs naar bewijs dat suggereert dat de vastgestelde effecten in de alvleesklier het gevolg kunnen zijn van het beoogde effect – PERK remming – en niet van ‘ongewilde’ interacties. Als dit zo is, dan is het vermijden van de nadelige gevolgen in een poging om een geneesmiddel te ontwikkelen voor humaan gebruik inderdaad wel een uitdaging.

Ingaand op dit probleem antwoordde de BBC dat “bij mensen elk geneesmiddel alleen op de hersenen zou moeten inwerken”. Derek Lowe, een bekende medicijnenjager momenteel werkzaam bij Vertex Pharmaceutical, schreef in zijn blog dat “Als je deze remmer gewoon uit de alvleesklier kan houden, dit een doorbraak zou kunnen betekenen. Veel succes daarmee. Ik kan me niet voorstellen hoe je dit zou doen”. Wij kunnen dit ook niet.

Ten derde: de relevantie voor de ZvH en Alzheimer dient nog aangetoond te worden. Bekende nieuwsmakers zoals Time, CBS, BBC en The Independent structureerden hun artikel vooral rond de ziekte van Alzheimer. Zonder twijfel is er een verband tussen prion aandoeningen en andere ziekten zoals Huntington en Alzheimer,** maar er is niet veel bewijs om te zeggen dat het specifieke ziektemechanisme dat het doel was van deze studie gemeenschappelijk is voor de aandoeningen**. Je zou voedselvergiftiging en griep niet op dezelfde manier behandelen, alleen maar omdat ze beiden braakneigingen veroorzaken. Elk heeft zijn eigen oorzaak en waarschijnlijk ook een specifieke behandelingsmethode.

Conclusie voor Huntington families

Dit is een goed uitgevoerde en doordachte studie ontworpen om verbanden tussen prionziekte en de ongevouwen eiwit respons in cellen te onderzoeken. Het is opwindend en toont aan dat als je de verbanden voldoende begrijpt, je geneesmiddelen kan ontwikkelen die de dood van hersencellen kunnen vertragen in voorheen onbehandelbare hersenziekten.

Maar het is nog zeer ver verwijderd van enige specifieke benadering voor het ontwikkelen van geneesmiddelen tegen de ZvH. * Oorspronkelijk verscheen dit artikel als een blogpost op CureFFI blog at cureffi.org, en werd het aan de HDBuzz stijl aangepast.

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).

prion speciale eiwitten die schadelijk kunnen worden en aandoeningen veroorzaken die men

prion ziekten noemt. Zoals vallende dominostenen kunnen eiwit-prionen andere eiwitten 'infecteren' zodat zij schade kunnen veroorzaken.

© 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 18 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/145>