

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

Is een nieuwe ZvH studie op het juiste spoor?



Een recente ZvH dierenstudie toont aan dat een kleine molecule een effectieve "Trk" kan zijn voor ZvH therapieën

Geschreven door Joseph Ochaba op 24 april 2014

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 2 januari 2014

Is een nieuwe ZvH studie op het juiste Trk?

Een recente krantenkop van de Society for Neuroscience (SfN) beschrijft het werk van onderzoekers van Stanford met een medicijn dat "veranderingen in de hersenen en motorische stoornissen geassocieerd aan de ziekte van Huntington vermindert." Het medicijn bootst een chemische stof na die werkt als voedingsstof voor de hersenen en "BDNF" wordt genoemd, en een belangrijke bijdrage levert aan het gezond houden van de hersencellen. Alhoewel dit nieuw geneesmiddel sommige symptomen verbeterde bij ZvH muizen is het nog ver verwijderd van toepassing bij mensen. Wat werd er juist gevonden?

Waar gaat de hype eigenlijk over?

Wetenschappers weten dat de symptomen van de ZvH veroorzaakt worden door een genetische mutatie die zorgt voor veranderingen in de vorm van een eiwit met de verwarrende naam **huntingtine**. Veranderingen in de vorm van het huntingtine eiwit lijken het giftig te maken, en maken het ook minder efficiënt bij het uitvoeren van zijn normale functie in de cel.

Wij weten al ruim 10 jaar dat één van de normale opdrachten van het huntingtine eiwit is de hersenen bij te staan bij de aanmaak van een essentiële voedingsstof voor de hersenen die men **brain-derived neurotrophic factor** of **BDNF** noemt. Een gevolg van een mutatie in het huntingtine eiwit is een verlaging van de hoeveelheid BDNF in de hersenen, en feitelijk geloven sommige wetenschappers dat de lagere BDNF niveaus - en de effecten hiervan via een receptor die we kennen als TrkB (daar komen we later op terug) - bijdragen tot de ontwikkeling van ZvH symptomen.



Neurotrofische factoren zoals BDNF treden op als groeibevorderende voedingsstoffen in de hersenen.

Plantenvoeding voor de hersenen

BDNF is wat wetenschappers een **neurotrofische factor** noemen, een chemische stof (eigenlijk een eiwit, voor de geeks!) die hersencellen helpt sneller te groeien en sterkere verbindingen maken. Deze neurotrofe factoren zijn in feite de “mirakel” plantenvoeding van de hersenen.

Een interessante eigenschap van BDNF in het bijzonder is dat het wordt aangemaakt door cellen in de cortex (het ingewikkelde en rimpelige buitenste deel van de hersenen), en wordt afgeleverd aan cellen in het striatum (dat diep in de hersenen ligt). Omdat bij de ZvH het striatum het meest aangetaste onderdeel van de hersenen is, is het proces waarbij hersencellen elkaar steunen met BDNF leveringen, een interessant proces om te bestuderen.

In feite werden de laatste jaren tijdens eerdere studies met muizen diverse trucjes toegepast om de hersenen meer BDNF te laten produceren, met als gevolg een positieve impact op sommige symptomen. Dit is logisch, ZvH patiënten en muismodellen hebben lagere BDNF niveaus, dus deze te verhogen kan bijdragen tot het langer gezond blijven van de hersencellen.

“

BDNF in de hersenen brengen is gemakkelijk in het lab maar moeilijk in de kliniek

”

Kortom, BDNF verbetert de functie van hersencellen die men neuronen noemt, stimuleert zelfs de groei van nieuwe neuronen, en beschermt bestaande neuronen tegen stress en dood. Wanneer samengebracht met neuronen in een petrischaaltje veroorzaakt BDNF het ontkiemen van neuronen en de groei van vertakkingen die nodig zijn voor het leerproces en communicatie tussen hersencellen. Men kan dit een beetje vergelijken met de groei van een goed verzorgde plant.

BDNF toedienen in de hersenen is gemakkelijk in het lab, maar moeilijk in de klinische praktijk. Kleine muizenhersenen kan men gemakkelijk overladen met een chemische stof, maar dit te doen met de veel grotere mensenhersenen is moeilijker. Hier zitten wetenschappers met een probleem - meer BDNF in de hersenen zou helpen tegen de ZvH, maar tot nu toe zijn er geen methoden beschikbaar om dit uit te voeren.

Het juiste slot openen.

Chemische stoffen zoals BDNF zweven niet zo maar rond tussen hersencellen, ze treden op als sleutels die - buiten de cel – op zoek zijn naar de juiste sloten. In feite heeft een cel duizenden sloten, maar slechts op een specifiek aantal past de juiste sleutel. Een stof zoals BDNF opent alleen bepaalde sloten als het op de juiste manier past.

Een van de grote problemen bij het rechtstreeks leveren van BDNF in de hersenen is dat deze stof, voor zover we weten, ten minste twee sloten kan openen. Deze sloten (wetenschappers noemen ze **receptoren** en ze bestaan uit eiwitten) heten **TrkB** (uitgesproken als „trekbie”) en p75. Iedere receptor is als een slot dat deuren opent voor verschillende processen in de cel.

Afhankelijk van het slot waarmee BDNF interageert kan het totaal verschillende deuren openen en tegengestelde effecten veroorzaken in de cel! Wanneer BDNF bijvoorbeeld een TrkB slot

opent wordt een signaal geactiveerd dat een proces afremt dat celdood heet. Dat is goed nieuws voor de cel!

Maar wanneer BDNF een p75 slot opent wordt een deur geopend en een eiwit geactiveerd dat JNK heet (uitgesproken als „junk”) dat op zijn beurt het bericht doorgeeft om de cel te doden. Niet zo'n goed nieuws!

Dus, één chemisch signaal (BDNF) levert twee totaal verschillende berichten aan de cel. Dit betekent dat de balans tussen het openen van de TrkB en p75 sluisen echt belangrijk is. In feite lijken cellen met de ZvH mutatie te veel p75 en te weinig TrkB poorten te openen, een onbalans die zou kunnen bijdragen tot vroegtijdige celdood in ZvH hersenen.

Door het gebrek aan BDNF en het gewijzigde slotenlandschap van ZvH hersencellen, zoeken wetenschappers naar medicijnen die de TrkB deur kunnen openen zonder ook het p75 slot te openen. Dit zou een handig trucje zijn dat ook kan leiden tot kleinere chemische stoffen die men gemakkelijker in de hersenen kan inbrengen.

Zijn we op het juiste Trk?

In een recente studie van wetenschappers onder leiding van ZvH onderzoeker Dr Frank Longo in Stanford, California onderzocht men in twee verschillende soorten ZvH muizen hoe men de activiteit van TrkB receptoren kan stimuleren. Meer bepaald testte Longo's onderzoeksgroep de effecten van een geneesmiddel dat LM22A-4 heet, en dat TrkB receptoren van zenuwcellen activeert zonder de p75 receptoren te activeren.

De onderzoekers stelden vast dat LM22A-4 kon doordringen tot in de hersenen (en dat is een grote prestatie!) en ook de onbalans herstelde tussen de te veel p75 en te weinig TrkB receptoren. Behandeling van muizen met LM22A-4 versterkte de TrkB-activiteit en resulteerde ook in een aantal verbeteringen van ZvH symptomen in de hersenen van behandelde muizen.

Specifiek werden klonters gemuteerd huntingtine - die gewoonlijk worden opgebouwd in ZvH hersenen – afgebouwd in met LM22A-4 behandelde muizen. Het medicijn verminderde ontsteking en voorkwam het afbreken van structurele takken die men vindt in cellen in het stratium bij de ZvH.

Bovendien verbeterden de met LM22A-4 behandelde ZvH muizen op verschillende motorische taken die wetenschappers gebruiken om bewegingsproblemen bij dieren vast te stellen. Zij vonden dat behandelde muizen sneller langs een verticale draad konden klimmen en dat zij,



Nadat BDNF het celoppervlak bereikt kan het maar effect hebben indien het terecht komt op de juiste receptor. Het werkt ongeveer zoals een passende sleutel in een slot.



Motorische taken die door onderzoekers gebruikt werden om naar bewegingsproblemen te kijken verbeterden bij ZvH muizen die behandeld werden met LM22A-4



hangende aan een draad, zich beter vastklemden. Maar het medicijn leek geen invloed te hebben op het lopen in een draaiend rad (stel je een houthakker voor die probeert op een ronddraaiend stuk hout te blijven staan), of op de levensduur van de muizen

Extra! Extra!

Dit werk toont een mogelijk verleidelijk nieuw aanknopingspunt voor ZvH behandelingen en benadrukt het belang van het bestuderen van BDNF en soortgelijke stoffen in de ZvH. Zoals helaas gebruikelijk focuste de kop boven het persbericht zich op positieve punten, en negeert het een aantal minder opwindende resultaten van de studie.

Bijvoorbeeld: een belangrijk resultaat dat in het persbericht niet werd vermeld is dat het middel de verkorte levensduur van de dieren niet weer verlengde. Wij hopen allemaal dat een effectieve behandeling van de ZvH een vroege dood kan voorkomen! Wat bewegingscontrole betreft bood het middel bescherming tegen sommige, maar niet alle, beperkingen die veroorzaakt worden door de ZvH mutatie. De auteurs waren zelf wel zo zorgvuldig om deze problemen in het verslag van hun onderzoek te vermelden.



In de toekomst is het misschien mogelijk dat een medicijn zoals LM22A-4 in staat zou zijn de BDNF niveau's in de hersenen te verhogen door een pilletje in te nemen, en niet door een gentherapie uitgevoerd in de hersenen.

Moeten wij geloof hechten aan de gerapporteerde verbeteringen zonder ons zorgen te maken over de dingen die niet verbeterden? Hier kan men geen antwoord op geven zonder bijkomend onderzoek met dieren, en idealiter een studie bij mensen met een geneesmiddel dat TrkB activeert.

Dit studie biedt ondersteuning voor verder onderzoek met LM22A-4, of gelijksoortige geneesmiddelen, als een mogelijke therapie tegen de ZvH. Gezien het belang dat wetenschappers hechten aan BDNF bij de ZvH kan men er van uitgaan dat verder onderzoek in uitvoering is in diverse laboratoria wereldwijd, om deze aanpak te testen en de vermelde problemen aan te pakken.

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

Verklarende woordenlijst

ontsteking Activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.

Receptor een molecule aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

BDNF breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronen (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

Gegenereerd op 23 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/153>