

Huntington's Disease Therapeutics Conference 2014: dag 1

HD Buzz doet verslag van de sessies op de eerste dag van de HD Therapeutics Conference in Palm Springs 2014.



Geschreven door [Professor Ed Wild](#) | 19 april 2014 | Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#)

Vertaald door [Jeanne van Dommelen](#) | Origineel gepubliceerd op 26 februari 2014

De jaarlijkse Huntington's Disease Therapeutics Conference is de grootste bijeenkomst van wetenschappers die aan een behandeling voor ZvH werken. Hier is ons verslag van de wetenschappelijke sessies op de openingsdag van het congres.

Ochtend sessie: nieuwe mogelijkheden voor 'targets'

09:055 – Een goede morgen gewenst vanuit de Huntington's Disease Therapeutics Conference in Palm Springs. Ed & Jeff twitteren over de wetenschappelijke sessies van vandaag.



Jim Gusella presenteerde opwindende gegevens over een gen-variantie die mogelijk de symptomen van de ZvH beïnvloedt.

09:07 – De eerste sessie gaat over nieuwe 'targets'. Voor medicijnontwikkelaars is een target alles wat een geneesmiddel zou kunnen veranderen met als doel de ZvH te genezen.

09:11 - **Dan Lavery**, van CHDI, zegt dat meer dan 80 farmaceutische en biotechnologische bedrijven belangstelling hebben getoond voor de behandeling van de ZvH.

09:15 - **William Yang**, UCLA, doet de aftrap met het stellen van een paar prikkelende vragen zoals 'waarom duurt het 30-40 jaar voordat de symptomen van de ZvH zich openbaren?'

09:20 – Een van de vele problemen voor wetenschappers is dat er teveel targets zijn om uit te kiezen. Er kunnen heel veel dingen misgaan in cellen die de mutatie hebben.

09:21 - Het voorste uiteinde van het huntingtine eiwit, - het N-terminale stuk' genaamd- lijkt het meest schadelijke deel te zijn.

09:21- Het N-terminale gedeelte van huntingtine bevat de CAG mutatie, en bepaalt hoe het eiwit zich in de cellen gedraagt.

09:26 - De onderzoeksgroep van Yang ontwikkelt nieuwe soorten ZvH model muizen om bepaalde ideeën te testen over hoe veranderingen aan het N-terminal gedeelte de voortgang van de ziekte beïnvloeden.

09:31 – Eenvoudigweg het N-terminal gedeelte van het ZvH eiwit afhakken verergert de symptomen aanzienlijk.

09:36 – De groep van Yang wil ook weten hoe normale verouderingsprocessen de progressie van de ZvH beïnvloeden.

09:39 – Bij veroudering treedt DNA schade op, wat slecht is voor de cellen. Dit soort schade treedt sneller op bij de ZvH, wat betekent dit?

09:41- Het lab van Yang gebruikt muizen die bepaalde DNA schade niet kunnen repareren om te testen of DNA schade bijdraagt aan de ZvH.

09:52 – Verrassend: door de hoeveelheid van één gen met DNA schade te verlagen lijken de muizen wat beter te worden.

09:56 – Alsof genetica niet ingewikkeld genoeg is: **Ernest Fraenkel** van MIT, is geïnteresseerd in 'epigenetische' veranderingen bij de ZvH

09-58 – "Epigenetica" bestudeert hoe cellen specifieke genen aan- en uitschakelen door kleine vlaggetjes die op het DNA zitten.

09:59 – Fraenkel's onderzoeksgroep heeft wijdverspreide veranderingen in de 'DNA-programmering' in cellen met de ZvH mutatie gevonden, wat nieuwe wegen voor onderzoek biedt.

10:11 – De veranderde 'epigenetische' programmering zoals gezien door Fraenkel kan bijdragen aan een verklaring voor de gevonden veranderingen in de gen-regulatie bij ZvH.

10:19 – Fraenkel's lab werkt ook aan de ontwikkeling van computertechnieken waarmee wetenschappers ENORME hoeveelheden gegevens beter kunnen begrijpen.

- 11:06 – Nu de computertechnologie is verbeterd, verdringen ZvH onderzoekers bijna in gegevens van patiënten- en proefdieronderzoek.
- 11:09 - **Jim Rosinski**, van CHDI, is een computerexpert gespecialiseerd in het duiden van 'big data' voor ZvH onderzoekers.
- 11:15 - **Rosinski**: we moeten zoveel mogelijk meten bij modelsystemen en mensen als we ooit willen begrijpen hoe de mutatie schade aanricht.
- 11:16 - **Rosinski**: men is optimistisch dat kleine chemische en biologische veranderingen bij patiënten veel voordeel kan opleveren gedurende het leven.
- 11:21 – Rosinski gebruikt de nieuwste technieken om ZvH model muizen met verschillende mutaties tijdens hun leven te bestuderen.
- 11:22 – Een gebruikte techniek is "RNA sequentie", kijken naar welke genen 'aan-' en 'uit'geschakeld zijn in de loop van het leven van een ZvH model muis.
- 11:24 - Zoals verwacht is de belangrijkste voorspeller van veranderingen in gen activiteit het aantal CAG herhalingen.
- 11:27 – Bij Jim's muizen vertoonde het corpus striatum (het deel van de hersenen dat het meest is aangetast in het begin van de ZvH) de meeste genen met een veranderde expressie.
- 11:34 – Als meerdere verwante genen anders 'schakelen' kan ons dat op het spoor brengen van welke functies in de cel veranderen bij ZvH.
- 11:36 - **Rosinski** In de lever van ZvH model muizen vond men verrassende veranderingen in de gen-regulatie.
- 11:40 – Grootnieuws: Rosinski onthulde dat de enorme hoeveelheid opgeslagen gegevens beschikbaar zijn voor iedereen die ze wil gebruiken. Fijne open wetenschap!
- 11:41 – Elke onderzoeker die een poging wil wagen deze enorme dataset te analyseren kan hem vinden op: http://chdifoundation.org/?page_id=911
- 11:43 –**Jim Gusella**, sinds vele jaren ZvH onderzoeker, sprak op de conferentie over zijn 20 jaar durende poging de 'genetic modifiers' voor het begin van ZvH symptomen te vinden.
- 11:44 – Een 'genetic modifier' is een verandering van de genetische code waardoor iemand vroeger of later ZvH symptomen ervaart.
- 11:45 – Hoewel ZvH altijd wordt veroorzaakt door een mutatie in het ZvH gen, kunnen veranderingen in andere genen de snelheid waarmee de ziekte zich ontwikkelt beïnvloeden.
- 11:47 – In ons hele genoom worden sequentieveranderingen gezien in 1 op elke 1000 'base-paren' van de DNA code.

11:49 – Gusella leidt een ‘Genoombrede associatie studie’ waarbij hij in het gehele genoom zoekt naar variaties die de aanvang van ZvH symptomen beïnvloeden.

11:53 – In veel ‘genetic modifier’ onderzoeken is gekeken naar een verband tussen variatie in individuele genen en ZvH symptomen.

11:54 – Gusella denkt dat deze eerdere studies niet kritisch genoeg zijn geweest en dat een meer holistische benadering nodig is.

12:00 – De vraag van Gusella en collega’s is: “zijn er genetische variaties waardoor mensen vroeger of juist later ZvH krijgen?”

12:02 – Om een antwoord te vinden gebruiken en -onderzoeken ze sequentie informatie van enorm veel ZvH patiënten: COHORT, REGISTRY, PREDICT,

12:03 – Het DNA van meer dan 4050 personen met de ZvH werd voor dit onderzoek geanalyseerd! Dit laat zien hoe belangrijk het is dat veel families met ZvH deelnemen aan onderzoek.

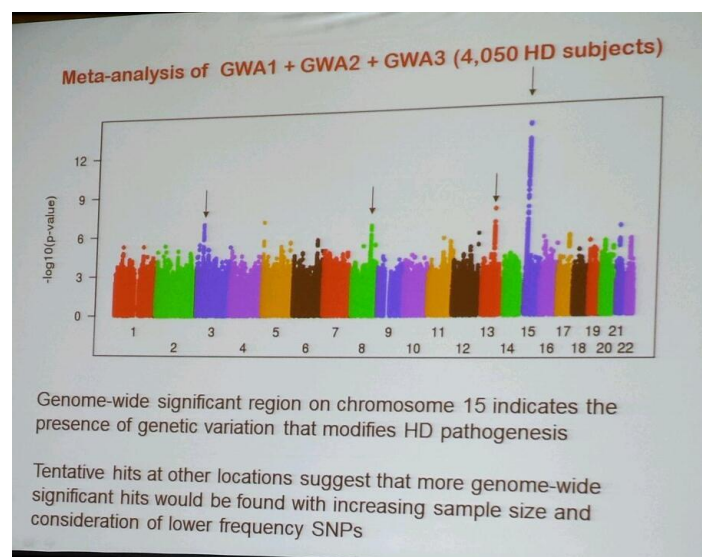
12:04 – Gusella vertelt dat hij sporen denkt te hebben gevonden van de eerste ‘echte’ modifier van de leeftijd waarop ZvH manifest wordt.

12:08 – Dit kan een belangrijk stuk gereedschap zijn: een meer precieze beschrijving van deze sequentie-variantie geeft onderzoekers nieuwe inzichten in hoe ZvH zich ontwikkelt.

12:11 – Het is nog niet duidelijk welk specifiek gen de leeftijd beïnvloedt waarop de ZvH begint, maar dit bewijs helpt ons een stuk verder om dit uit te zoeken.

Middag sessie: nieuwe therapeutische benaderingen

14:17 – **Jan Vesper**, een Duitse neurochirurg, beschrijft hoe hij in zijn werk ‘diep hersenstimulatie’ (DBS) toepast bij mensen met de ZvH.



Op deze 'Manhattan plot' zijn Gusella's gegevens van meer dan 4000 patienten te zien. De data doen vermoeden dat er zich een 'genetic modifier' bevindt op chromosoom 15.

14:18 – Bij DBS gebruikt men zeer kleine elektroden om specifieke hersengebieden te stimuleren, lees meer in HDBuzz: <http://en.hdbuzz.net/102>

14:25 – Vesper voert een klinisch onderzoek uit bij 6 ZvH patiënten om te zien of zijn benadering een gunstige invloed heeft op de motorische symptomen van ZvH.

14:35 – De eerste resultaten doen vermoeden dat het de bewegingssymptomen positief beïnvloedt, maar er is meer werk te doen, de techniek is ingewikkeld.

14:36 – Gebaseerd op deze eerste resultaten wordt er een groter onderzoek – op meerdere onderzoekslocaties – gepland om DBS te bestuderen.

14:42 – Deze DBS studie gaat nu van start in Europa, met 20 patienten om meer inzicht te krijgen in hoe gunstig het is bij de ZvH

14:57 – **Gill Bates** is geïnteresseerd in de veranderingen in spierweefsel bij ZvH, en gebruikt model muizen om de veranderingen die met de ziekte gepaard gaan te bestuderen.

15:00 – ZvH model muizen hebben problemen met hun spieren, en uit de beperkte informatie van mensen met de ZvH lijkt het dat hun spieren ook veranderen.

15:03 – Het voordeel van meer inzicht in de spierproblemen bij ZvH is dat ze misschien beter toegankelijk zijn voor behandeling dan de hersenen.

15:06 – Bates' team werkt samen met een expert in spierversterkende medicijnen. Deze werken goed bij haar ZvH model muizen.

15:09 – Behandelde muizen behouden hun knijpkracht en vallen minder af dan onbehandelde ZvH muizen.

15:25 – **Bates:** diverse medicijnen die bij andere ziektes zijn getest zouden een zelfde effect kunnen hebben als dat wat zij gebruikt bij haar proeven met ZvH muizen.

15:26 – **Bates:** spierweefsel bij ZvH is een onbekende grootheid. Dus de mogelijke gunstige uitkomsten van deze benadering zijn moeilijk te voorspellen.

16:10 – **Chris Colwell** van UCLA spreekt over het circadiane ritme- het aanpassen van het lichaam aan dag en nacht.

16:11 – Sommige circadiane ritmes, zoals slapen en wakker zijn, zijn duidelijk. Andere, zoals hormonale veranderingen, zijn dat minder.

16:13 – Andere circadiane ritmes zijn onder andere veranderingen in lichaamstemperatuur, hartslag en bloeddruk.

16:14 – Veel circadiane ritmes raken verstoord bij ZvH model muizen en ook bij mensen met ZvH.

16:17 – Veel circadiane ritmes worden minder betrouwbaar bij het normale verouderen. De veranderingen in ZvH zouden daar overdreven vormen van kunnen zijn.

16:19 – De hersenen controleren circadiane ritmes door middel van elektrische en chemische signalen. Hersenen van ZvH model muizen kunnen geen normale elektrische ritmes opwekken.

16:21 – Het is nog niet duidelijk waarom circadiane ritmes vroeg vervagen in ZvH hersenen. Maar deze veranderingen kunnen belangrijk zijn en zijn in principe te behandelen.

16:23 – Andere organen zoals de lever, nieren en longen hebben ook circadiane ritmes. Ze worden door de hersenen aangestuurd.

16:23 – Deze 'perifere' orgaanklokken zouden bij ZvH ook verstoord kunnen raken door het Huntington gen dat in elke cel aanwezig is.

16:239 – Hier vind je een paar HDBuzz artikelen over slaap en ZvH:
<http://en.hdbuzz.net/120> en <http://en.hdbuzz.net/115>

16:34 – En hier vind je ons artikel over melatonine bij ZvH, een mogelijke behandeling voor slaapproblemen. Het is een hersenhormoon, dat bij de ZvH verminderd beschikbaar is.

16:43 – De laatste spreker van de dag is **Beth Stevens** van het Boston Children's Hospital.

16:43 – Stevens bestudeert synapsen – de verbindingen tussen neuronen.

16:44 – Er zijn onverwachte connecties tussen de synapsen en het immuunsysteem.

16:46 – Complementaire eiwitten, dat zijn stoffen die betrokken zijn bij het immuunsysteem, regelen ook het tot stand komen van de synapsen.

16:47 – Synapsen worden voortduren in onze hersenen gevormd en afgebroken en bij de ZvH loopt dat proces niet goed.

16:49 – Een belangrijk onderdeel van de hersenontwikkeling is het 'snoeien' van ongewenste synapsen.

16:49 – Gedeeltelijk wordt dit snoeiwerk geregeld door de elektrische activiteit van neuronen. Gebruikte verbindingen zullen blijven bestaan.

16:52 – Het daadwerkelijke verbreken van ongewenste synapsen wordt op moleculair niveau geregeld door een complementair eiwit genaamd C1q.

16:54 – Microglia, de immuuncellen van de hersenen, kunnen C1q aanmaken. Het wordt gebruikt om ongewenste indringers zoals bacteriën te bestrijden.

16:55 – Maar C1q kan ook de synapsen 'markeren' die geëlimineerd moeten worden.

16:59 – Eenmaal gemerkt door C1q komen de microglia in actie om de ongewenste synapsen op te eten.

17:04 – Wat heeft dit te maken met de ZvH? We weten dat er bij de ZvH te veel complement eiwitten in de hersenen. Zou dat bijdragen aan de synapsproblemen?

17:06 – Stevens bestudeert nu de microglia en complement eiwitten bij ZvH model muizen.

17:09 – Richt het complementsysteem eiwit in de muizenhersenen zich op de meest kwetsbare cellen waardoor de schade wordt versneld?

17:12 - **Stevens:** Het lijkt erop dat de complement eiwitten die vastgeplakt zitten aan de synapsen in de muizenhersencellen inderdaad de schakel zijn in het verlies aan synapsen.

17:13 - **Stevens:** deze schakel tussen het immuunsysteem en synapsen bij de ZvH doet vermoeden dat het nodig kan zijn de normale immuunfunctie te herstellen.

17:15 – Stevens heeft nieuwe methodes ontwikkeld om de interacties van het complementsysteem, microglia en synapsen bij de ZvH te bestuderen en te meten.

Conclusies bij zonsondergang.

De dag was gevuld met spannende wetenschap. Jaren van grondwerk in de kliniek en het laboratorium beginnen hun vruchten af te werpen en het is duidelijk dat het ZvH onderzoek steeds sneller gaat. Na bijna 20 jaar hebben onderzoekers genoeg ZvH patiënten kunnen analyseren om op een betrouwbare manier de genen te identificeren waarvan de afwijking van invloed is op de leeftijd waarop de ZvH begint. Opvallend was dat we vandaag hoorden dat een enorme hoeveelheid ZvH gegevens beschikbaar is op het internet voor iedereen die ze wil analyseren. Wetenschappers kijken naar de ZvH in het gehele lichaam en niet alleen in de hersenen. Dat geeft hoop op nieuwe behandelingen. Het programma voor morgen lijkt net zo spannend, dus bekijk ook de update van morgenavond!

De

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

GLOSSARIUM

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

Melatonine Een hormoon dat wordt gemaakt in de pijnappelklier, belangrijk voor het regelen van de slaap

microglia De immuuncellen van de hersenen.

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen

RNA chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden

gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten

© HDBuzz 2011-2021. 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 4 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/159>