

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

Raptor maakt resultaten bekend van een cysteamine studie voor de ziekte van Huntington



Raptor Pharmaceuticals maakt tussentijdse resultaten bekend van een langdurige ZvH studie met cysteamine

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 2 oktober 2014

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 10 april 2014

Een chemische stof die men cysteamine noemt is sinds lang van belang als een potentiële therapie voor de ZvH. Raptor Pharmaceuticals heeft nu de tussentijdse resultaten aangekondigd van een studie van cysteamine bij ZvH patiënten. De studie voldeed niet aan het vooraf gespecificeerde doel, maar er zijn enkele interessante details in de data die suggereren dat de lopende studie verdere aandacht verdient.

Trans-glu-wat?

Cysteamine is een stof met een zeer eenvoudige chemische structuur. Bij toediening aan cellen die groeien in een schaal, blokkeert het de activiteit van kleine machines die **weefsel trans-glutaminases**, of **tTG (tissue trans-glutaminases)** worden genoemd. In principe doen tTG's dienst als cellulaire Prittstiften die eiwitten doen samenklitten in grote pakketten.

Soms is het samenvoegen van eiwitten echt nuttig - de vorming van haren en huid, en het klonteren van bloed hangt af van de werking van deze kleine plak-machines. Soms gaat dit proces echter verkeerd en worden eiwitklonten gevormd waar dit niet zou mogen.

ZvH, glutamine en tTG

Het huntingtine eiwit dat door het Huntington gen wordt geproduceerd is de oorzaak van de meeste problemen die leiden tot de ZvH. Eiwitten zijn de werkpaarden van de cellen. Ze worden gemaakt volgens instructies die in ons DNA gecodeerd zijn.

De mutatie die men terug vindt bij alle ZvH-patiënten is een verlenging van een stuk DNA in het Huntington gen. Deze 'C-A-G' code wordt steeds herhaald. Wanneer dit gen door een cel wordt gebruikt om het huntingtine eiwit te



produceren leiden de extra CAG's tot een eiwitbouwsteen die men **glutamine** noemt en die zich bevindt in de buurt van één van de uiteinden van het huntingtine eiwit.

die tTG's wordengenoemd en waar aanvankelijk werd van gedacht dat ze veelbelovend waren voor ZvHersencellen.

Wanneer deze herhalende strook glutamine groter is dan normaal, wordt het hele huntingtine eiwit extra kleverig. Veel cellen van ZvH patiënten, met name de hersencellen die men neuronen noemt, bevatten klonten kleverig eiwit, meestal gemaakt van het gemuteerde huntingtine eiwit.

Deze kleverige eiwitklonten worden ook aangetroffen in een aantal andere hersenziekten, o.a. de ziekten van Parkinson en Alzheimer, hoewel de klonten dan telkens een andere samenstelling hebben. Dit gemeenschappelijk kenmerk tussen deze ziekten veroorzaakte grote ophef onder de wetenschappers toen dit in de jaren 90 voor het eerst beschreven werd.

Versnelt het plakken van eiwitten de snelheid van de ZvH?

Terug naar weefsel trans-glutaminases! Deze lijm-achtige kleefmachines gebruiken glutamine tijdens de plakkerige chemische reactie die zij uitvoeren. Dat is dezelfde glutamine die in extra hoeveelheden gevonden wordt in de gemuteerde versie van het huntingtine eiwit.

Vroeg in de jaren 2000 werd in verschillende studies aangetoond dat tTG's het samenklonteren van het gemuteerde huntingtine kunnen veroorzaken, waardoor cellen vlugger grote klonten eiwit vormen.

Dit verschaftte wetenschappers een mooi model over hoe de ZvH kan ontstaan: De ZvH mutatie zorgt er voor dat het huntingtine eiwit extra kleverig wordt waardoor grote klonten ongewenste tTG's ontstaan en de hersencellen ziek worden, met de ZvH als gevolg. Dit was een bijzonder opwindend inzicht omdat wetenschappers wisten dat eenvoudige chemische stoffen zoals **cysteamine** de vorming van tTG's remmen en dus een nuttig geneesmiddel tegen de ZvH kunnen zijn.

In de veronderstelling dat dit idee correct is **zouden** we in staat moeten zijn tTG's te remmen met cysteamine, de opeenhoping van cellulair afval te vertragen en het ontstaan van de ziekte te verhinderen. Aangesproken door de logica hiervan haastten wetenschappers zich om dit idee te testen.

En inderdaad, symptomen verbeterden bij ZvH muizen die met cysteamine (of met andere genetische trucs tegen tTG) behandeld werden. Geweldig toch?

Echter, de resultaten bleken niet zo eenvoudig te zijn. Met cysteamine behandelde muizen werden beter, maar bewijs van minderde eiwitklonten in de hersenen **werd niet** gevonden. Het medicijn had precies het positieve effect dat wetenschappers hadden voorspeld, maar het leek niet te werken op de manier die zij hadden verwacht.

Doelen en mechanismen, wie heeft daar een boodschap aan?

Bij het ontwikkelen van medicijnen praten wetenschappers vaak over **doelen** en **mechanismen**. Een 'doel' is het specifieke onderdeel van de cel waar men het medicijn tegen wenst te richten. In dit geval werd gedacht dat het doel van cysteamine tTG was - de werking waarvan men het functioneren tracht te wijzigen met het medicijn.

Men ontwerpt medicijnen gericht tegen bepaalde doelen omdat we trachten in te grijpen op specifieke 'mechanismen'. Dit is het cellulaire proces dat men wil vertragen of versnellen om zodoende cellen beter te laten functioneren.

In dit geval was de voorgestelde werking het blokkeren van tTG's door cysteamine, wat zou resulteren in minder samengeklonterd gemuteerde ZvH eiwit, met het gezonder worden van cellen als gevolg.

De met cysteamine behandelde muizen werden beter, maar de eiwitklonten verminderden niet. Dit suggereert dat het medicijn nuttig is, maar dat de voorgestelde werking ervan waarschijnlijk verkeerd was.

Is dit belangrijk? Veel medicijnen werden ontwikkeld zonder dat men enig begrip had van het mechanisme. Gedurende duizenden jaren kauwden mensen op wilgenbast zonder de samenstelling er van te kennen, zonder te beseffen dat acetylsalicylzuur interfereert met het ontstekingsproces.

Maar als we betere geneesmiddelen willen ontwikkelen helpt het als we het werkingsmechanisme er achter begrijpen. Met deze kennis kunnen wetenschappers in het laboratorium nieuwe betere variaties van het medicijn ontwikkelen.

Dus, een medicijn zonder een mechanisme is beter dan niets, maar het is niet het beste scenario voor een medicijnenjager.

Maakt cysteamine hersencellen vruchtbaar?

In 2006 stelde een groep geleid door Sandrine Humbert van het Curie Instituut in Frankrijk, een nieuw mechanisme voor dat aantoonde hoe cysteamine zou kunnen werken. Haar groep behandelde muizen met cysteamine, en vond dat verhoogde niveaus van een zeer belangrijke chemische stof bekend als 'zenuwcel-stimulerende factor' (brain-derived neurotrophic factor) , of **BDNF**.

BDNF werkt als een 'voedingsstof' voor hersencellen, en verlaagde BDNF niveaus werden verondersteld bij te dragen tot de ontwikkeling van de ZvH. Dus, als cysteamine BDNF niveaus in de hersenen verhoogt, zou dit echt positief kunnen zijn.

Welke mechanismen in het spel zijn als mensen cysteamine nemen is niet duidelijk, en moet in vervolgstudies worden uitgezocht.

“

We blijven denken dat het geneesmiddel zou kunnen werken, als het is getest in de juiste populatie, maar we kunnen niet zeker zijn of het ene positieve resultaat een toevalstreffer was .

”

Het ontwerp van de CYST-HD studie

De CYST-HD studie werd ontworpen om te testen of cysteamine de progressie van de ZvH echt vertraagt. Aan de studie namen 96 ZvH patiënten deel in het Centre Hospitalier Universitaire d'Angers in Frankrijk.

Volgens planning zou de klinische studie 3 jaar duren, dit is langer dan studies van dit type doorgaans duren. Dit is een goede aanpak omdat het medicijn langer kan inwerken op een traag ontwikkelende ziekte zoals de ZvH. De onlangs aangekondigde resultaten zijn verkregen halverwege de studie - 18 maanden sinds alle patiënten begonnen zijn met de behandeling.

Elk van de 96 patiënten werd ofwel behandeld met cysteamine van Raptor bekend als **RP103**, ofwel toegewezen aan een controlegroep die niet werkzame pillen, **placebo** nam. Het medicijn werd vrij goed getolereerd, want 89 van de 96 patiënten hielden zich na 18 maanden aan de hen voorgeschreven dosis.

Een ander interessant aspect van de studie is dat na 18 maanden alle deelnemers overschakelden naar RP103. Op die manier werd niemand verplicht de placebo de volle 3 jaar te nemen en zo niet te kunnen genieten van de eventuele gunstige effecten van het medicijn.

Gezien de lange duur van de studie besloten de onderzoekers dat alle deelnemers hun andere geneesmiddelen zouden blijven innemen. Het zou moeilijk zijn voor hen om gedurende 3 jaar te stoppen met hun normale behandeling.

Wat hebben ze gevonden?

Raptor kondigde na 18 maanden in een persmededeling de resultaten aan waarin een "Aanzienlijk Tragere Progressie van de Totale Motor Score bij RP103 Behandelde Patiënten Zonder Tetrabenazine" werd gemeld.

Altijd wanneer symptomen bij twee groepen patiënten gemeten worden gaat men er van uit dat men verschillen zal vaststellen. De belangrijke vraag is of dit verschil een willekeurig toeval is, of een echt effect van een medicijn. Wetenschappers gebruiken **statistische tests** om ons te vertellen hoe 'verrassend' een verschil is. Als het echt verrassend is, geloven we dat het verschil er echt is en niet willekeurig is. Men noemt dit een **statistisch significant** resultaat.

De 'totale motor score' is een maatstaf voor de ernst van de bewegingsstoornissen bij ZvH patiënten.



Later werd de aandacht gericht op het vermogen van cysteamine om hersencellen te 'bevruchten' door het verhogen van BDNF niveaus

De met cysteamine behandelde patiënten hadden iets betere motorscores dan deze in de placebogroep van de CYST-HD studie. Het verschil was echter niet groot en de statistische tests toonden aan dat de verschillen statistisch **niet** significant waren.

Echter, vergeet niet dat het normale medicijngebruik van de patiënten onveranderd was. Eén veelvoorkomend medicijn, **tetrabenazine** werd vaak gebruikt, en het is bekend om zijn positieve impact op de totale motor score.

De wetenschappers van Raptor redeneerden dat tetrabenazine kan interfereren met het testresultaat door de voordelen van RP103 te verbergen. Dus besloten ze om de deelnemers te verdelen in twee groepen: zij die die wel tetrabenazine namen en zij die die dit medicijn niet namen.

bij de personen die RP103 namen. Deze verbetering **was** statistisch significant, in tegenstelling tot het verschil dat werd vastgesteld bij patiënten die zowel tetrabenazine als RP103 namen.

Dus, werkt het of werkt het niet?

Komaan Jeff, zeg het ons recht voor de raap: is de klinische studie geslaagd of niet?

Het is niet eenvoudig om met zekerheid te zeggen of RP103 enig effect heeft of niet. Om dit te begrijpen moet je je een spelletje poolbiljart voorstellen. Als je een complexe bal wilt spelen moet je op voorhand aankondigen wat je van plan bent. Als je ingewikkelde stoot lukt, zullen je toeschouwers alleen overtuigd zijn als je ze van tevoren had verteld wat je van plan was.

Raptor potte inderdaad een moeilijke bal – een groep ZvH patiënten had ‘aanzienlijk’ betere motorscores. Helaas hadden zij dit niet op voorhand aangekondigd. En het punt dat ze wel op voorhand hadden aangekondigd — de vergelijking tussen alle met RP103 behandelde en de placebo patiënten — lukte niet.

Wij blijven zodoende achter met het idee dat het medicijn zou kunnen werken als het getest wordt in de juiste groep, maar we zijn niet zeker of het positief resultaat geen toevalstreffer was.

Wat nu?

De resultaten hebben nog geen collegiale toets doorstaan waarbij andere wetenschappers de mogelijkheid hadden alle gegevens in detail te bekijken. Wat we tot nu toe weten komt uit het persbericht en een telefonisch overleg met Raptor.

Zoals we weten gaat de ZvH over veel meer dan enkel de bewegingssymptomen. Dus terwijl een verbetering in motorscore in een deelgroep van de patiënten bemoedigend is, zal een zinvol resultaat afhangen van een vertraging van de progressie in andere zaken, zoals cognitieve



Raptor miste haar belangrijkste doel, maar één kogel trof wel doel. Maar omdat dit doel niet op voorhand als dusdanig werd aangekondigd is het moeilijk te weten of dit geen toevalstreffer was.

problemen, en 'kwaliteit van het leven' in het algemeen.

Wanneer het volledige verslag wordt gepubliceerd zal HDBuzz een meer uitgebreide analyse van de gegevens publiceren, hopelijk inclusief andere testresultaten, en hoe het met de patiënten nu gaat in hun dagelijks leven.

Nog belangrijker is dat terwijl we hier op wachten, de studie verder gaat. Alle ingeschreven patiënten nemen nu cysteamine tot het einde van de 36 maanden durende behandeling. Deze langetermijnstudie zal ons hopelijk in staat stellen om een betere indruk te krijgen of het medicijn positieve gevolgen heeft voor mensen. De vroege resultaten zijn een interessante indicatie.

Meest bemoedigend is dat Raptor de goedkeuring heeft om cysteamine te testen bij mensen met een ziekte die de nieren aantast (cystinose). Dit biedt hoop dat, als de 36 maanden durende studie voldoende bewijzen levert, het pad voor klinische studies met cysteamine open ligt voor de patiënten met de ZvH.

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

Verklarende woordenlijst

statistisch significant Onwaarschijnlijk te zijn ontstaan door toevaligheid, volgens een statistische test

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

placebo is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

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

© 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 16 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/163>