

ZvH muizen brengen een nuttige mislukking

Kan medicijnenstudie die faalt nuttig zijn? Een studie bij ZvH muizen levert duidelijk bewijs dat therapie niet werkt



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) | 27 februari 2015

Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#) | Vertaald door [Vik Hendrickx](#)
Origineel gepubliceerd op 22 juli 2014

Het doel van iedereen die deel uitmaakt van de ZvH gemeenschap is het vinden van een effectieve behandeling tegen de ziekte. In een recente publicatie worden de resultaten van een studie beschreven waarin uitvoerig wordt aangegeven dat in een ZvH-muismodel een voorgestelde therapeutische aanpak niet werkt. Waarom zijn wij enthousiast over dit slechte nieuws?

Muisstudies en de ZvH

Het zou fantastisch zijn als we al ons fundamenteel onderzoek zouden kunnen testen bij patiënten met de ziekte. Mensen zijn voor zover we weten de enige soort die de ZvH ontwikkelt. Maar een heleboel experimenten zouden onmogelijk of onethisch zijn indien uitgevoerd op mensen. Om bijvoorbeeld een experimenteel geneesmiddel te testen is het beter de dingen eerst te proberen bij dieren alvorens het medicijn aan mensen toe te dienen.

Het probleem is dat - vermits dieren uit zichzelf geen ZvH kunnen krijgen - we genetische laboratorium trucks moeten toepassen om dieren het gemuteerde gen te geven. Dit kan men op verschillende manieren doen. Zelfs ZvH wetenschappers verbazen zich over het beschikbaar aantal diermodellen, elk met eigen plus en minpunten.

Ondanks deze verschillen zijn de kernideeën over hoe ZvH medicijnen te testen bij dieren vrij goed gekend. We nemen onze ZvH muizen en geven hen en controlemuizen die het gen niet hebben, een experimentele behandeling. Hopelijk zal het resultaat zijn dat de ZvH-muizen meer op de niet-ZvH muizen gaan lijken.

Transglutaminase-2 en ZvH

Veel nieuwe experimentele therapieën voor de ZvH beginnen met onderzoek naar wat misloopt in cellen en weefsels van mensen en muizen met de ZvH. Als wetenschappers een biologisch proces vinden dat in de ZvH verhoogd is gaan ze op zoek naar medicijnen of andere laboratorium technieken om dit proces om te keren. Als een proces wordt afgeremd bij de ZvH, zoeken wetenschappers naar middelen om deze remming juist te stimuleren.

Als je de onderzoeksactiviteiten rond de ZvH nader volgt heb je misschien gehoord van een kleine cellulaire machine die "transglutaminase-2", of TG2 wordt genoemd. In weefsels van ZvH patiënten en muismodellen is de activiteit van TG2 verhoogd vergeleken met niet-ZvH monsters. Gebaseerd op deze resultaten, hebben onderzoekers zich afgevraagd wat er zou gebeuren als we TG2 kwijt zouden raken in ZvH muizen.

Resultaten van verschillende labs suggereerden dat muizen zonder TG2 (de zogenaamde "knockout muizen") beschermd werden tegen sommige symptomen, en dat zij langer leefden dan gewone ZvH muizen. Dit was bijzonder boeiend omdat TG2 ook het doel is van een experimenteel ZvH medicijn dat "cysteamine" wordt genoemd. Wanneer onderzoekers cysteamine op cellen aanbrengt, remt het de activiteit van TG2. En als dit aan ZvH dieren gegeven wordt, lijkt het of cysteamine ook beschermend werkt.

Deze feiten schetsen een redelijk duidelijk beeld: zorg dat TG2 genetisch of door een medicijn verwijderd wordt, en de muizen worden beter. Deze gelijklopende bewijsvoering suggereert dat TG2 een goed "doelwit" is voor ZvH medicijnontwikkeling. Deels uitgaande van deze resultaten startte het bedrijf Raptor Pharmaceuticals een studie om te onderzoeken of een behandeling met cysteamine voordeel biedt aan ZvH patiënten. Deze studie wordt CYST-HD genoemd.

Hierbij moet worden opgemerkt dat recent bewijs heeft gesuggereerd - op andere manieren dan door het blokkeren van TG2 - hoe cysteamine een gunstig effect kan hebben op cellen. Dus, of cysteamine al dan niet werkt door het blokkeren van TG2, het blijft zeker de moeite waard de CYST-HD studie af te werken omdat de voorlopige resultaten interessant zijn.

Nieuwe bevindingen

Een nieuwe studie die een belangrijke invloed heeft op TG2 en de ZvH werd zojuist gepubliceerd door wetenschappers van twee bedrijven: Psychogenics Inc. en de CHDI Stichting. Op basis van vroegere resultaten die aangaven dat het verwijderen van TG2 een beschermende impact heeft op ZvH muizen begonnen deze wetenschappers aan de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die TG2 als doel hadden.

Hiermee bezig zijnde probeerden ze de vroegere muisstudies met de veelbelovende effecten van de TG2 daling te herhalen. Replicatie is het hart van de wetenschap – zeggen dat een appel valt als gevolg van de zwaartekracht, wil zeggen dat een appel altijd zal vallen, onafhankelijk van wie hem laat vallen. Met ingewikkelde studies zoals deze medicijnproeven is replicatie moeilijker te doen, maar dat moet nog steeds mogelijk zijn als het effect er echt is.

Een groot team wetenschappers heeft getracht de eerdere resultaten te repliceren door op twee manieren grote groepen genetisch gewijzigde muizen met minder TG2 te fokken. De studie werd zeer zorgvuldig uitgevoerd in een zeer groot aantal muizen. De muizen werden onderzocht voor een groot aantal gedragsveranderingen, inclusief belangrijke tests van het denkvermogen. Nadat de muizen werden gedood werden hun hersenen grondig onderzocht om te zien of het verwijderen van TG2 gunstig was, zoals in vroegere studies werd waargenomen.

In feite hebben de teams waargenomen dat het verwijderen van TG2 in de muizen niet gunstig was. De muizen werden op vele manieren onderzocht. De bewegingsproblemen, denkproblemen en het gewichtsverlies waren net zo slecht zonder TG2 als met. Samengevat, TG2 verwijderen uit de muizen maakt hen helemaal niet beter.

Wat is er goed aan slecht nieuws?

Op het eerste gezicht lijkt het feit dat we nu weten dat het wegwerken van TG2 de ZvH muizen niet helpt, slecht nieuws. Maar deze uitgebreide analyse van de kwestie is zeer belangrijk, namelijk dat we dit idee niet langer moeten volgen. Minder doelen om na te jagen betekent dat ZvH wetenschappers hun inspanningen en middelen kunnen richten op ideeën die meer kans tot slagen hebben. En dat vinden wij inderdaad goed nieuws.

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

knockout Een vorm van genetische manipulatie waarbij dieren worden gefokt waarbij een bepaald gen ontbreekt.

© 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

Generereerd op 23 juli 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/169>

Sommige tekst op deze pagina is nog niet vertaald. Het is hieronder weergegeven in de oorspronkelijke taal. We zijn bezig om alle inhoud zo snel mogelijk te vertalen.