

EuroBuzz 2014: dag 1

Hoogtepunten van de openingsdag van het 2014 Europese Ziekte van Huntington Netwerk in Barcelona, Spanje



Geschreven door Professor Ed Wild

21 april 2015

Bewerkt door Dr Jeff Carroll

Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 19 september 2014

Sluit aan bij Jeff en Ed wanneer we live tweeten vanaf de Europese ZvH Netwerk bijeenkomst van 2014 in Barcelona! Spannende wetenschap staat ons te wachten!
Professor Bernhard Landwehrmeyer opent de Europese ZvH Netwerk bijeenkomst (EHDN) van 2014 in Barcelona.

EHDN is een groot netwerk van wetenschappers, klinici en ZvH familieleden vanuit heel Europa. In 2014 viert EHDN haar 10e verjaardag!



Letitia Toledo-Sherman van de CHDI Stichting beschrijft de ontwikkeling van CHDI's KMO remmende medicijn CHDI246

De dag begint met een toespraak van **professor Sarah Tabrizi**, die ons er aan herinnert dat ons doel is om de ZvH te begrijpen in mensen, en niet alleen in vliegen en muizen.

Observationele klinische studies zoals PREDICT-HD, TRACK-HD en ENROLL-HD helpen ons om het proces van symptomen bij mensen met de ZvH te begrijpen.

Tabrizi: het doel is om vroeg in te grijpen om de ZvH helemaal te voorkomen. "Ik hoop dit tijdens mijn professionele leven te bereiken."

Observationele studies hebben aangetoond dat krimpings in hele specifieke hersenregionen kan voorspellen wanneer mensen ZvH symptomen zullen krijgen.

Tabrizi: Maar andere veranderingen in ZvH mutatie dragers, inclusief hoge apathie niveaus, kunnen ook de start van symptomen voorspellen.

Tabrizi: ZvH mutatie dragers hebben moeite met het herkennen van negatieve gezichtsemoties, zelfs voordat ze symptomen vertonen.

Tabrizi: We moeten symptomen zoals apathie en moeite met het herkennen van emoties niet negeren, want deze kunnen grote problemen veroorzaken.

Tabrizi: Een onderzoek genaamd TRACK-ON was ontwikkeld om te onderzoeken hoe hersendelen met elkaar communiceren als de ZvH tot ontwikkeling komt.

Tabrizi: Het 'bedradingsschema' van kwetsbare hersenregionen in de ZvH wordt bij patiënten aangepast op manieren die symptomen kunnen helpen verklaren.

Tabrizi: Met behulp van complexe wiskunde hebben onderzoekers de data van TRACK-ON onderzocht en laten ze zien dat in ZvH hersenen het aantal connecties verminderd.

Tabrizi: Nieuwe data suggereert dat wanneer één deel van de ZvH hersenen ziek wordt, andere regionen hun activiteit vergroten om te compenseren.

Tabrizi: Een grote terugkerende vraag is waarom sommige ZvH patiënten snelle progressie tonen en andere langzame progressie.

Professor Roger Barker van de Universiteit van Cambridge presenteert een scala aan diermodellen die gebruikt worden in onderzoek naar de ZvH.

Barker: Diermodellen zijn erg handig, maar we moeten onthouden dat het geen mensen zijn wanneer we interpreteren wat ze ons te vertellen hebben.

Barker: Als je één ding moet onthouden van mijn praatje, is het dat 'dieren niet kunnen spreken!'. Dus ze kunnen hun symptomen niet beschrijven zoals ZvH patiënten dat wel kunnen doen.

Barker: Om tekenen van de ZvH aan te tonen moeten diermodellen erg lange 'CAG herhalingen' hebben, soms zelfs langer dan wat we bij echte patiënten gezien.

Barker heeft een virtueel zwembad gecreëerd om bij patiënten een veel gebruikte muistest te recreëren.

Barker: De ZvH is een ziekte bij mensen, maar het vergelijken van diermodellen en mensen kan ons helpen om de ZvH goed te begrijpen.

Terug naar **Bernhard Landwehrmeyer**, hij geeft een update over het Enroll-HD onderzoek <http://enroll-hd.org>. Landwehrmeyer: ENROLL-HD is ontwikkeld omdat 'we snelheid nodig hebben'.

BL: Enroll is een wereldwijde studie met grote ambities, gericht op het onderzoeken van 25.000 individuen!

BL: Waarom ervaren sommige mensen de symptomen van de ZvH vroeg, en andere laat? Welke factoren kunnen dit verklaren?

BL: Een meerjarig onderzoek van meer dan 4.000 vrijwilligers suggereert een nieuw gen dat de start leeftijd van de ZvH kan wijzigen.

BL: Deze resultaten onthullen waarom we een groot aantal vrijwilligers nodig hebben voor observationele ZvH onderzoeken zoals ENROLL.

BL: Enroll-HD heeft 102 actieve locaties over de hele wereld, met meer dan 3.000 deelnemers.

BL: Een voorspellende test voor de ZvH is niet nodig om deel te nemen aan ENROLL-HD – iedereen kan meedoen.

BL: Hopelijk kan de grote groep patiënten in het ENROLL-HD onderzoek snel medicijn studies mogelijk maken met de juiste deelnemers.

Opwinding voor de volgende sessie over 'modificatoren' in de ZvH. De internationale samenwerking Genetic Modifier heeft een grote doorbraak gemaakt.

Eerst zal **Jan Frich** uit Oslo spreken over omgevingsmodificatoren van de ZvH.

Frich: Een omgevingsmodifier is iets wat een persoon kan doen of ondervinden, en dat verandering brengt in hoe de ZvH hem aantast.

Beweging, roken, diëten, vervuiling, beroep, zijn voorbeelden van potentiële 'omgevingsmodificatoren'.

Frich heeft een eenjarige studie uitgevoerd om door intensieve oefeningen de symptomen van de ZvH te verbeteren.

Boodschap: fysieke activiteit helpt voor veel aspecten van de ZvH.

Jong-Min Lee van het Massachusetts General Ziekenhuis presenteert de zoektocht naar genetische modificatoren in naam van de internationale groep.

Genetische verschillen tussen mensen kunnen invloed hebben op wanneer de ZvH symptomen beginnen. We noemen dit 'genetische modificatoren'.

De grootste 'genetische modifier' is de CAG telling in het ZvH gen zelf. Maar verschillen in andere genen kunnen de ZvH ook beïnvloeden.

Als we kunnen uitvinden welke genen dat zijn, kunnen ze ons misschien vertellen waar we onze medicijnontwikkeling op kunnen focussen.

Vorderingen in genetische technologie laten ons kijken naar genetische verschillen bij

duizenden mensen om te zien welke veranderingen de ZvH laten versnellen of vertragen.

“Tabrizi: Het doel is om vroeg in te grijpen om de ZvH helemaal te voorkomen. “Ik hoop dit in mijn professionele levensduur te bereiken.” ”

Dankzij de inspanningen van bijvoorbeeld de Registry studie van het EHDN hebben we genoeg monsters en data om deze grote, belangrijke onderzoeken te doen.

Een grote studie als deze kost jaren van hard werken – het onderzoek waar we het over hebben begon in 2008, en heeft gekeken naar 8 miljoen genetische verschillen!

Interessant genoeg hebben de onderzoekers modificatoren gevonden die geassocieerd kunnen worden met zowel het vroege als het late begin van de symptomen van de ZvH.

Als je 8 miljoen genetische varianten in meer dan 4.000 mensen test, dan wordt het gecompliceerde wiskunde!

Alle gegenereerde informatie van het grote onderzoek naar modificatoren zal vrij toegankelijk zijn voor onderzoekers van over de hele wereld.

Leslie Jones van de Cardiff Universiteit presenteert spannende genetische modifier data.

Jones beschrijft de inspanningen van het team om te begrijpen hoe de in kaart gebrachte genetische wijzigingen daadwerkelijk de werking van genen verandert.

De nieuwe genetische resultaten suggereren dat er iets mis gaat tijdens het DNA correctie proces dat cellen moeten doorlopen om gezond te blijven.

Dit is opwindend omdat eerder werk, bij muizen, suggereert dat dit DNA correctie proces belangrijk is in de ZvH.

Ed: De volgende wetenschapssessie gaat over ‘kynurenine mono-oxygenase’, oftewel KMO.

Ed: KMO is een enzym dat de balans controleert tussen schadelijke en beschermende chemicaliën die vrijkomen bij de afbraak van eiwitten.

Ed: Er is aangetoond dat KMO betrokken is in de ZvH, door experimenten met gist, vliegen en muizen.

Ed: Het blokkeren van de activiteit van KMO zou de ZvH hersenen moeten beschermen tegen schade.

Ed: Je kunt hier lezen over KMO en over een eerder succes met een KMO-remmend medicijn

Ed: **Laci Mrzljak** van de CHDI stichting presenteert het laatste nieuws over de inspanningen van het CHDI in het ontwikkelen van hun KMO remmende medicijn ‘CHDI246’.

Mrzljak: Muizen behandelen met CHDI246 bevordert de goede werking van de verbindingen tussen de hersencellen.

Mrzljak: CHDI246 behandeling verbetert ook de hersenactiviteit, dit is te zien op de MRI scans van de ZvH muizen.

Letitia Toledo-Sherman, een 'medicijn ontwerper' bij het CHDI, vertelt verder over het KMO verhaal.

LTS: CHDI heeft nieuwe methoden ontwikkelt die de KMO-gerelateerde chemicaliën in het ruggenmergvocht van menselijke patiënten meten.

ED: De Medische Hoofd Officier van het CHDI, **Christina Sampaio** praat nu over hoe we het CHDI246 tijdens studies met mensen kunnen inbrengen.

Sampaio: Om CHDI246 bij klinische proeven te kunnen gebruiken hebben we biomarkers nodig – manieren om te meten of het medicijn werkt.

Sampaio: Het CHDI is een groot project aan het opzetten om ruggenmergvocht te verzamelen om de balans tussen beschermende en schadelijke chemicaliën te meten.

Sampaio: Het ruggenmergvocht project van de CHDI zal geleid worden door een moedige jonge ZvH onderzoeker genaamd Dr. Ed Wild.

Sampaio: Het CHDI heeft gedetailleerde plannen om het CHDI246 in mensen te testen en om vervolgens te laten zien of het werkt

Alexandra Durr uit Parijs: Tussen 1992-2013 zijn er 1.705 voorspellende testen voor de ZvH uitgevoerd in het Pitié-Salpêtrière ziekenhuis in Parijs.

Durr: Maar 5-25% van de personen die risico lopen op het krijgen van de ZvH laat voorspellende testen uitvoeren.

Durr: Van de personen die een voorspellende ZvH test aanvragen, voltooid 63% het proces en ontvangt het resultaat.

Durr: Sinds 2000 is er geen duidelijke toename geweest in mensen die een voorspellende test aanvragen bij haar centrum, ondanks dat er meer informatie over beschikbaar is.

Durr: De gemiddelde leeftijd van mensen die een voorspellende test aanvragen is 35, en zelden heel jonge mensen.

Durr: Ongeveer 70-80% van de mensen die de uitslagen van de voorspellende testen hebben ontvangen zegt dat ze meer aandacht besteden aan mogelijke symptomen van de ZvH.

Durr: We moeten de mogelijkheid aangrijpen om pre-symptomatische proeven in de ZvH te doen die gericht zijn op het voorkomen van de start van symptomen.

Elizabeth McCusker overweegt of de diagnostische criteria in de ZvH veranderd moeten worden.

McCusker: Er zijn geen duidelijke manieren om de start van de ZvH te bepalen, maar klinische praktijk heeft zich ontwikkeld door de jaren heen.

McCusker: De diagnose van de ZvH is altijd complex, met mogelijke sociale en andere consequenties voor patiënten en hun familieleden.

McCusker: Uit het oogpunt van onderzoek kan de formele diagnose van de ZvH te laat komen.

McCusker: Helpt een diagnose van de ZvH de patiënten? Er zijn manieren om te zien dat ten minste sommige patiënten profiteren van een duidelijke diagnose.

McCusker: Alle dragers van het gemuteerde gen die onderzocht zijn voordat ze symptomen vertonen, zijn afkomstig uit de zeldzame 5-20% groep van mensen die getest zijn op de ZvH.



Jong-Min Lee presenteert opwindend nieuws over genetische verschillen die gekoppeld zijn aan de vroege, of later dan verwachte start van de ZvH. Dit helpt ons om de richting van onze medicijnontwikkeling te bepalen.

McCusker: De kwesties rondom wat een diagnose van de ZvH inhoudt zijn complex en redelijk uniek voor de situatie van elke afzonderlijke patiënt.

David Craufurd spreekt de EHDN aan op de vraag of ZvH patiënten, of pre-symptomatische gendragers, controles moeten hebben.

Craufurd: Gedragssymptomen zijn doorgaans meer een bron van verdriet voor familieleden dan motorieke of cognitieve symptomen.

Craufurd: Behandelingen van symptomen van de ZvH zijn de afgelopen decennia drastisch verbeterd.

Craufurd: ZvH symptomen zijn een 'bewegend doelwit' omdat de symptomen bij een specifiek individu veranderen naarmate de ziekte evolueert.

Craufurd: De ZvH behandelen kan moeilijk zijn, deels omdat patiënten soms niet bewust zijn van hun eigen symptomen of apathie.

Craufurd: We zouden een programma moeten hebben voor ZvH patiënten dat hen ervan verzekerd dat ze de nodige behandelingen voor hun symptomen ontvangen.

Craufurd: Zouden ZvH mutatie dragers regelmatig medische professionals moeten zien?

Craufurd: Sommige symptomen, zoals prikkelbaarheid en depressie, lijken een lange tijd voor de officiële diagnose van de ZvH al voor te komen.

Craufurd: Er kunnen nadelen, maar ook voordelen, zijn aan het regelmatig bezoeken van ZvH klinieken door ZvH mutatie dragers.

Craufurd: Sommige mensen 'ontkennen', ze ontwijken het denken over de ZvH, en deze mensen kunnen moeite hebben met het aanwezig zijn in een ZvH kliniek.

Craufurd, per saldo, denkt dat het voordelig is voor ZvH mutatie dragers, en ook voor ZvH patiënten, om naar klinieken te gaan.

De laatste sessie van de dag is gericht op de ontwikkeling van 'biomarkers' voor ZvH onderzoek.

Biomarkers, meetbare karakteristieken die gekwantificeerd kunnen worden in mensen, zijn dingen zoals beeldvorming van de hersenen of bloed markeringen.

We vinden het fijn om dingen te hebben die makkelijk te meten zijn in mensen, wat ons de mogelijkheid geeft om de progressie in de ZvH betrouwbaarder te kunnen volgen.

Na jaren werk hebben onderzoeken zoals TRACK en PREDICT ons voorzien van een groot aantal potentiële biomarkers voor de ZvH.

Blair Leavitt bediscussieert hoe de bevindingen van TRACK en PREDICT nu al het ontwerp van nieuwe medicijnproeven beïnvloeden.

Leavitt: Als we ZvH patiënten langer dan twee jaar volgen zijn er duidelijke veranderingen zichtbaar die ons kunnen helpen bij klinische proeven.

Leavitt is geïnteresseerd in een techniek genaamd magnetische resonantie spectroscopie, die de niveaus van specifieke hersenchemicaliën meet.

Leavitt's team ontwikkelt deze technieken om te kijken naar chemicaliën in de hersenen van ZvH patiënten.

Specifieke hersenchemicaliën nemen toe in de hersenen van ZvH patiënten door de tijd heen, terwijl anderen juist afnemen.

Sommige van deze veranderingen zijn zelfs als waargenomen in de hersenen van mutatie dragers die de ziekte nog niet hebben.

Leavitt's team heeft ook gekeken naar de niveaus van specifieke chemicaliën in het bloed die ontstekingstoename suggereren veroorzaakt door de ZvH.

Leavitt: Voorgestelde biomarkers zouden gemeten moeten worden door meer dan één laboratorium, om verzekerd te zijn van de reproduceerbaarheid voordat ze in proeven worden gebruikt.

Tot slot, **Beth Borowski**, van de CHDI stichting, geeft een overzicht van de uitdagingen die gepaard gaan met het gebruiken van biomarkers in klinische proeven.

BB: Het doel van biomarkers is om informatie te verstrekken die bruikbaar is in de kliniek, om je iets te vertellen over de ZvH of het effect van een medicijn.

BB: Sommige biomarkers laten zien hoe de ZvH verloopt door de tijd heen.

BB: Andere biomarkers meten het effect van een medicijn – bijvoorbeeld of het medicijn in het juiste deel van de hersenen terechtkomt.

BB: Medicijn ontwikkeling is een erg lang, en erg duur, proces, zelfs nadat het basis werk in het laboratorium is voltooid.

BB: Elke proef eindigt in één van drie manieren – positief, negatief of onbeslist. Hoe kunnen wij biomarkers gebruiken om onduidelijke resultaten te vermijden?

BB: We hebben een groot aantal hulpmiddelen in onze gereedschapskist nu, met dank aan jaren van onderzoek bij ZvH patiënten. Welke zijn nuttig?

BB: In andere ziekten bleken veronderstelde biomarkers niet te werken in klinische proeven – we moeten voorzichtig zijn.

BB: Totdat we meer klinische proeven hebben gedaan weten we niet welke voorgestelde ZvH biomarkers ons daadwerkelijk informatie geven over de voortgang van de ZvH.

BB: Biomarkers bevestigen is een soort kip en het ei probleem – we hebben geen bewijs dat ze werken totdat we medicijnen hebben die werken!

BB: Nieuwe proeven, en aankomende proeven, zouden onderzoek naar biomarkers als onderdeel van het ontwerp moeten omvatten.

BB: Invasieve gen-uitschakelstudies vereisen goede markers om te bewijzen dat medicijnen terechtkomen waar dat moet.

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

GLOSSARIUM

kynurenine een chemische stof vergelijkbaar met Kynurenic-Zuur (Kyna)

KMO Kynurenine mono-oxygenase, een enzym dat de balans controleert tussen schadelijke en beschermende chemicaliën die vrijkomen bij de afbraak 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 16 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/174>