

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

Het potentieel van antilichamen als een therapie voor de ziekte van Huntington



Antilichamen spelen een rol in immuniteit, maar worden hergebruikt op andere wijze. Kunnen ze worden gebruikt in ZvH?

Geschreven door Lakshini Mendis op 8 oktober 2015

Bewerkt door Dr Tamara Maiuri; Vertaald door Lieke Klein Haar

Origineel gepubliceerd op 18 februari 2015

De groeifactor 'BDNF' stuurt meestal een "overleef" signaal naar hersencellen. In de ZvH werkt dit systeem niet naar behoren, dus wetenschappers zijn op zoek naar manieren om het signaal te versterken. Eén van de meest nuttige hulpmiddelen uit de natuur is het antilichaam. Normaal gesproken spelen antilichamen een belangrijke rol in het immuunsysteem, maar onderzoekers hebben twee antilichamen ontdekt, geproduceerd door het bedrijf Pfizer, die kunnen fungeren als een set reservesleutels om de TrkB receptor te activeren. Dit opent de deur naar het bepalen of een boost in TrkB activiteit voldoende is om te voorkomen dat neuronen sterven, in de hoop zo de progressie van de ZvH te vertragen.

Het kantelpunt van de overlevingsschaal

Regelmatige HDBuzz lezers zullen bekend zijn met het hersenmolecuul 'BDNF', dat we omschreven hebben in eerdere artikels als een 'wondermiddel' voor de hersenen. Deze *neurotrofe factor* fungeert als een sleutel die past in de sleutelgaten van bepaalde moleculen op het oppervlak van de hersencellen. Wanneer BDNF past op een type slot (een receptor genaamd TrkB, uitgesproken als "track-bee"), fungeert het als een soort 'eiwit life-coach', waardoor een waterval aan gebeurtenissen de cellen aanspoort om te overleven of te groeien. Natuurlijk is de praktijk een stuk ingewikkelder: BDNF past namelijk ook in een ander 'sleutelgat' dat het signaal "je kunt nu sterven" uitzendt. Eén ding is zeker – de balans tussen deze signalen is uitgeschakeld. Onderzoek door Surmeier en zijn team suggereert dat dit te wijten is aan een extra "je kunt nu sterven" dosis BDNF, in muizen ten minste. Er zijn ook minder TrkB receptoren aanwezig in de ZvH. Daarom hebben onderzoekers gewerkt aan het stimuleren van het "overleef" signaal, en er is een overvloed aan bewijs dat meer BDNF beter lijkt te zijn voor neuronen in de ZvH.

Kunnen we ZvH patiënten dan niet gewoon meer BDNF geven?

Helaas is dat niet zo eenvoudig. Zoals vele medicijnen die oraal worden ingenomen, bereikt slechts een klein deel van het BDNF de hersenen van de patiënt. Misschien nog belangrijker, omdat BDNF een sleutel is die op meerdere sloten past, is het belangrijk dat we oppassen

welke signalen er worden geactiveerd. Om deze beperkingen te omzeilen hebben onderzoekers gezocht naar medicijnen die kunnen fungeren als een set reservesleutels om alleen de activiteit van de TrkB receptor te ontgrendelen.

In een studie die vorig jaar gepubliceerd werd, namen Todd en zijn collega's de taak op zich om een aantal concurrerende geneesmiddelen te evalueren waarover onlangs in de literatuur gerapporteerd werd. Het betreft o.a. de verbindingen '7,8-DHF' en 'LM22A-4'. In tegenstelling tot eerdere rapporten activeren de geteste verbindingen de TrkB receptor niet, en bieden ze ook geen bescherming aan neuronen tegen het schadelijke ZvH eiwit. Echter, twee antilichamen geproduceerd door Pfizer (genaamd '38B8' en '29D7') tonen perspectief.



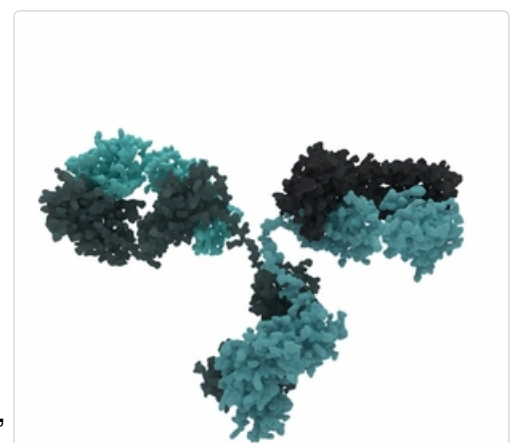
Wetenschappers zijn op zoek geweest naar andere medicijnen die kunnen fungeren als een set reservesleutels om de TrkB receptor te activeren.
Foto of beeldvorming: Free Images

Hergebruik van natuurlijke gereedschappen

Antilichamen zijn gespecialiseerde eiwitten die geproduceerd worden door het immuunsysteem om unieke kenmerken van een vreemd doelwit, zoals een bacterie of een virus, te herkennen. Onze lichamen maken deze moleculen automatisch aan zodat deze op zoek gaan naar indringers en ze onschadelijk maken voordat ze ons ziek maken. Onderzoekers vanuit vele disciplines hergebruiken deze eiwitten al jaren – antilichamen die je favoriete molecuul herkennen zijn hele handige gereedschappen! Ze hebben nu antilichamen gegenereerd die de TrkB receptor binden.

Todd en zijn collega's hebben bevestigd dat de Pfizer antilichamen '38B8' en '29D7' zich alleen aan de TrkB receptor binden – de sleutel past perfect op het slot. Eenmaal gebonden gedragen deze antilichamen zich precies zoals BDNF, hoewel de opgewekte respons van 38B8 en 29D7 iets lager was dan die van BDNF. Bij het testen in de striatale neuronen van ratten met de ZvH mutatie, die waren gekweekt in een petrischaaltje, verminderden 38B8 en 29D7 de celdood. Dit is goed nieuws, want striatum neuronen worden het meest getroffen in de ZvH.

De volgende stap in het onderzoek is het testen of 38B8 en 29D7 daadwerkelijk zullen werken in een diermodel van de ZvH. Maar eerst moeten ze de uitdaging aangaan uit te zoeken welke de beste manier is om de antilichamen in het striatum aan te leveren. Dus terwijl deze antilichamen nog



Antilichamen zijn gespecialiseerde eiwitten die geproduceerd worden door het immuunsysteem om unieke kenmerken van een vreemd doelwit, zoals een bacterie of een virus, te herkennen.

een lange weg te gaan hebben om directe therapeutische waarde te hebben in de ZvH, is deze studie begonnen met het ontgrendelen van potentiële stimulering van TrkB signalering. Het kan ook helpen bij het zoeken naar een antwoord op de vraag of het stimuleren van het “overleef” signaal voldoende is om het afsterven van striatale neuronen te voorkomen in de ZvH.

Deze studie was ook een goede evaluatie van andere kleine TrkB-activerende moleculen. Onderzoek wordt (soms frustrerend) omschreven als 99% ‘herbeginnen’ en 1% ‘zoeken’: bevindingen moeten herhaald en gedupliceerd worden om betrouwbaar te zijn. Hoewel niet bewezen is dat alle kandidaat-geneesmiddelen werken, biedt het succes dat we zien bij antilichamen een goede basis voor toekomstig onderzoek naar andere kleine moleculen die specifiek en uitsluitend TrkB activeren, in de hoop dat de striatale neuronen beschermd worden tegen schadelijke effecten van de ZvH.

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

Verklarende woordenlijst

groeifactor chemicaliën geproduceerd door het brein welke de zenuwcellen helpen te overleven

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 2011-2018. 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 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/188>