

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

Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie: Dag 1



Dag 1 met updates van de jaarlijkse ZvH Therapeutische Conferentie in Palm Springs
Geschreven door Dr Ed Wild op 24 oktober 2016
Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Lieke Klein Haar
Origineel gepubliceerd op 25 februari 2015

De eerste van onze speciale verslagen over de jaarlijkse Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie in Palm Springs – de grootste bijeenkomst van ZvH wetenschappers die zich richten op het ontwikkelen van behandelingen om de ZvH af te remmen en te voorkomen.

Maandag avond: introducties

In een inleidende sessie presenteert de CHDI stichting updates over het werk dat ze doen in het ontwikkelen van therapieën voor de ZvH <http://chdifoundation.org/>.

Dr. Robert Pacifici, Chief Scientific Officer van de CHDI stichting, start de sessie.

De CHDI is een non-profit stichting die tot doel heeft snel behandelingen te ontwikkelen die de ZvH kunnen afremmen en voorkomen. Omdat de CHDI een non-profit organisatie is hoeven ze zich niet te verantwoorden aan aandeelhouders, waardoor zij zich kunnen richten op enkel één ziekte: de ZvH. CHDI werkt samen met wetenschappelijke onderzoekers, private onderzoeksorganisaties en farmaceutische bedrijven om ZvH onderzoek op zoveel mogelijk terreinen te bevorderen.

Pacifici schetst de CHDI's "van kop tot staart" wetenschapsstrategie van ZvH therapeutisch onderzoek.

Een belangrijk onderdeel van het werk van het CHDI is het herhalen van werk dat door andere onderzoekers gedaan is. Als het resultaat anders is kan er herbezinning nodig zijn. Deze 'replicatie' is een belangrijk onderdeel van de wetenschap, maar wordt vaak over het hoofd gezien omdat het niet erg glorieus is. Het is geweldig dat de CHDI dit doet!

De CHDI programma's omvatten onder andere huntingtin verlagings, TrkB activatie, KMO inhibitie, PDE inhibitie. Pacifici: "De CHDI stichting heeft veel om trots op te zijn, maar er moet nog veel belangrijk werk gedaan worden voordat we aan de onvervulde behoeften van patiënten hebben voldaan."



De Chief Scientific Officer van de CHDI stichting schetst de CHDI's "van kop tot staart" wetenschapsstrategie van ZvH therapeutisch onderzoek.

Dr. Cheryl Fitzer-Attas, de onderdirecteur van CHDI, presenteert de patiëntgerichte inspanningen van de stichting. Coole nieuwe CHDI samenwerkingen omvatten draagbare technologie en geautomatiseerde spraakanalysesystemen om de progressie van de ZvH te kunnen bestuderen. De CHDI steekt veel energie in het ontwikkelen van de beste gereedschappen om de tekenen en symptomen van de ZvH te kunnen monitoren, om deze vervolgens te kunnen gebruiken in klinische proeven.

PEARL-HD is een, door de CHDI gesteund, hersenscanonderzoek dat speciale hersenscans gebruikt om PDE-remmer medicijnen te testen. Vooruitdenkend bestudeert de CHDI de "ziektelast" van de ZvH – zeer behulpzaam om zorgstelsels te laten betalen voor nieuwe geneesmiddelen. Het komt er op neer dat de zorg voor ZvH patiënten erg duur is, dus als nieuwe geneesmiddelen dingen kunnen verbeteren, zullen verzekeringsmaatschappijen en zorgaanbieders geld besparen.

De grootste klinische studie van het CHDI is Enroll-HD. Enroll-HD is bedoeld om klinisch onderzoek mogelijk te maken, de ZvH te helpen begrijpen en de klinische zorg te verbeteren.

Dinsdag ochtend: verbindingen

Hongwei Dong maakt gebruik van verbazingwekkende microscoop- en computertechnieken om de triljoenen verbinden tussen de hersencellen in kaart te brengen. Zijn prachtige werk is hier te zien: <http://www.mouseconnectome.org/gallery/>. Geen enkele hersencel is een eiland, de verbindingen tussen hersencellen zijn de kritische plek waar hersencellen hun berekeningen maken. Door normale muizen te gebruiken brengt Dong's team de verbindingen tussen twee belangrijke delen van de hersenen, de cortex en het striatum, in kaart. De cortex en het striatum zijn de delen in de hersenen die het meest worden getroffen door de ZvH, en dergelijke kaarten kunnen een handig middel zijn om de ziekte te begrijpen. Dong's team werkt nu met ZvH muizen om ze te kunnen vergelijken met gewone muizen. Ze vinden een breuk in de communicatie tussen deze regio's.

Myriam Heiman is geïnteresseerd in het bestuderen van de verschillende soorten cellen waaruit het striatum, het kwetsbare gedeelte van de hersenen in de ZvH, bestaat. Niet alle cellen in het ZvH brein sterven in hetzelfde tempo – als we kunnen achterhalen waarom dat zo is kunnen we in staat zijn om een paar trucjes te leren van beschermde cellen. Heiman's lab heeft een coole nieuwe manier ontworpen die ze SLIC noemen. Hiermee bestuderen ze de functie van individuele genen in de hersenen van levende muizen. Hun techniek laat Heiman's team miljoenen cellen in elk experiment onderzoeken, zodat ze het effect van veel genen in elk experiment kunnen bestuderen. Wanneer ze een bepaalde gen genaamd Gpx6 verwijderden, stierven er cellen in het ZvH brein. Dit suggereert dat wat Gpx6 doet nuttig is voor ZvH cellen. Er is niet veel bekend over wat Gpx6 normaliter doet in de hersenen, dus is Heiman's team bezig om erachter te komen wat de rol van dit gen precies is. Dit soort werk is een belangrijke manier om nieuwe aanwijzingen te vinden – als we manieren kunnen vinden om de Gpx6 activiteit te

kunnen stimuleren zouden we misschien ZvH hersencellen kunnen beschermen. Gegeven dit succes, is Heiman's team bezig hun studie uit te breiden om naar een groter aantal genen te kijken. Welke andere doelwitten zijn er?

Juan Botas, van Baylor, gebruikt fruitvliegjes om de ZvH te bestuderen. Waarom fruitvliegjes? Ze zijn goedkoop, planten zich snel voort en maken het voor ons mogelijk om korte studies te doen. ZvH wetenschappers genereren zoveel data dat het lastig is om te weten welke veranderingen die plaatsvinden in de ZvH een belangrijk onderdeel van de ziekte zijn. Sommige veranderingen die optreden tijdens de ziekte kunnen het resultaat zijn van het lichaam dat zichzelf probeert te beschermen, en dat willen we niet stoppen.

“ We hebben veel meer belangrijk werk te doen voordat we voldaan hebben aan de onervulde verlangens van onze patiënten. ”

Gezien de enorme hoeveelheid aan data die uitgezocht moet worden, heeft het team zich tot kleine fruitvliegjes gewend om de vraag te beantwoorden welke verandering goed of slecht is, of niets uitmaakt. Omdat vliegjes normaal geen ZvH ontwikkelen, heeft Botas' team de vliegjes genetisch gemanipuleerd – ze hebben een mutant ZvH gen. Vliegen met het mutante ZvH gen laten een aantal veranderingen zien – ze hebben zelfs bewegingsproblemen waardoor ze heel onhandig zijn vergeleken met normale vliegen.

Omdat veel wetenschappers met fruitvliegjes werken is er een groot aantal genetisch gemodificeerde genen beschikbaar voor onderzoek. Botas' team is in staat om vliegen met extra, of minder, kopieën van een groot aantal genen te gebruiken, zodat ze deze kunnen kruisen met hun eigen ZvH vliegen. Deze hybride vliegen stelt het team in staat om uit te vogelen welke veranderingen een probleem zijn in de ZvH, en welke kunnen worden geclassificeerd als beschermende reacties van het lichaam. Nu is Botas bezig om de bevindingen in vliegen te bevestigen in menselijke hersencellen, want niemand is natuurlijk geïnteresseerd in het behandelen van vliegen!

Jong-Min Lee van Massachusetts General presenteert zijn werk over genetische factoren van de ZvH. Genetische factoren zijn natuurlijke genetische verschillen tussen mensen die de progressie van de ZvH kunnen versnellen of vertragen. Het bestuderen van genetische verschillen stelt ons in staat om “de experimenten van moeder natuur op mensen” te begrijpen. Met behulp van techniek kunnen we het hele genoom bestuderen in de zoektocht naar genetische factoren in de ZvH. Deze technieken worden genoom-wijde associatiestudies (GWAS) genoemd. Als je veel DNA-monsters hebt, is het makkelijk om ‘kandidaat’ genetische factoren te vinden. Maar bewijzen welke exacte genen de ZvH beïnvloeden is lastig.

Een probleem is dat, omdat DNA in grote stukken aan volgende generaties wordt doorgegeven, zelfs de beste technologieën slechts grote gebieden markeren. Wanneer een GWAS studie een DNA gebied gemarkeerd heeft dat gekoppeld lijkt te zijn aan ZvH progressie, dan is het moeilijkste gedeelte om te bewijzen welk specifiek gen belangrijk is. Met behulp van 8000 monsters, gedoneerd door ZvH patiënten, zijn er twee kandidaat-genetische factoren gevonden op chromosoom 15. (Een chromosoom is één van de 46 klompjes DNA die deel uitmaken van

ons genoom). Er is nog een andere kandidaat-genetische factor op chromosoom 8, en nog eentje op chromosoom 3. De kandidaat-genetische verandering op chromosoom 15 heeft een direct effect op de leeftijd dat de ZvH zich openbaart, met een marge van 6 jaar.

We kunnen natuurlijk niet het DNA van mensen veranderen, maar misschien kunnen we medicijnen ontwikkelen die op natuurlijke wijze beschermende genetische variaties kunnen nabootsen, of die slechte variaties kunnen blokkeren. Eén kandidaat hint naar een probleem met het mechanisme in cellen die nodig zijn om beschadigd DNA te repareren. Lee en zijn team zijn nu bezig met het moeilijkste gedeelte – het onderzoeken van alle individuele genen in de kandidaat gebieden om te achterhalen welke de belangrijkste zijn. Dat vraagt veel knoeiwerk in het laboratorium met gebruik van cellen en andere ZvH modellen, om te zien of het veranderen van genen de ziekte beïnvloedt.

Jim Rosinski van het CHDI is een rekenkundig bioloog. Hij helpt de organisatie met het begrijpen en gebruiken van de grote hoeveelheid aan data die ze genereren. Het is gemakkelijk geworden voor wetenschappers om experimenten op te zetten die leiden tot enorme datasets, maar die voor de gemiddelde wetenschapper moeilijk te gebruiken zijn. Het CHDI genereert een enorme hoeveelheid metingen in diermodellen van de ZvH, en zorgt dat deze gegevens voor iedereen beschikbaar zijn. Rosinski's team heeft, naast de hersenen, naar een aantal organen in ZvH muismodellen gekeken, en heeft een aantal verrassende veranderingen gevonden. Weefsels zoals de lever en vetweefsel laten een aantal vroege veranderingen zien wat suggereert dat de ZvH door het hele lichaam toeslaat.

Het CHDI analyseert al deze veranderingen met een aantal rekenkundig deskundigen die verscheidenen modelleringstechnieken uitproberen om de gegevens te verklaren. Het resultaat van één van deze inspanningen is dat CHDI wetenschappers voorspellingen kunnen maken die ze nu in de laboratoria testen. Het CHDI heeft alle gegevens die ze genereren vrij op hun website: <http://HDinHD.org>, waar iedere geïnteresseerde wetenschapper ze kan downloaden.

Dinsdag middag: energie

De sessie van deze middag focust zich op het probleem van 'energetica' in de ZvH; cellen van ZvH personen en dieren lijken inefficiënt energie te produceren.

Michael Orth beschrijft het werk van een groep onderzoekers die werken aan een project genaamd "Multi Weefsel Moleculaire Signaturen in de ZvH". Het team heeft spieren, vet en huidcellen van een grote groep ZvH mutatiedragers geïsoleerd, in een poging om hun energieverbruik in detail in kaart te brengen. Orth meldt dat er veranderingen waren in de mitochondria, de energiecentrales van de cel, in spiercellen van ZvH patiënten. Deze veranderingen werden vooral gezien wanneer de cellen gestressed waren door chemische behandelingen die 'stress' veroorzaken in de mitochondria.



Dr. Cheryl Fitzer-Attas, de onderdirecteur van CHDI, presenteert de patiëntgerichte inspanningen van de stichting.

Vervolgens bracht Martin Brand van het Buck Instituut meer verslag uit over energie en de mitochondria in de ZvH. Brand haalt mitochondria uit ZvH muismodellen en bestudeert hoe ze werken in het laboratorium. Na zorgvuldige bestudering van de mitochondria heeft Brand geen verschillen gevonden in de manier waarop mitochondria zich gedragen in de ZvH muizen. Dat is verrassend omdat in het verleden wetenschappers afwijkingen hadden gevonden in het functioneren van de mitochondria in de ZvH.

Daarna bestudeerde Brand niveaus van 'reactieve zuurstofsoorten' in de hersencellen van ZvH muizen. Reactieve zuurstofsoorten zijn chemische stoffen die cellen kunnen beschadigen door in aanraking met hen te komen. (Antioxidanten zijn chemische stoffen die cellen beschermen tegen deze reactieve zuurstofsoorten). Schade door reactieve zuurstofsoorten wordt gezien als één van de manieren waarop de ZvH schade toebrengt, en antioxidanten worden gezien als mogelijke therapieën. Opmerkelijk is dat cellen met de ZvH mutatie een BETERE weerstand leken te hebben tegen reactieve zuurstofsoorten. Dit is een zeer onverwachte uitkomst – u kunt er zeker van zijn dat veel wetenschappers zich achter de oren krabben vanwege dit resultaat.

Dough Rothmann, van Yale, gebruikt MRI machines om het energieverbruik in de hersenen van levende muizen en mensen te analyseren. Vrijwilligers in deze onderzoeken krijgen injecties van chemisch gemodificeerd suiker waarmee wetenschappers het lot van deze suikers in de hersenen volgen. Deze techniek stelt wetenschappers in staat om te kunnen kijken hoe suikers verwerkt worden, waardoor we kunnen zien hoe ZvH hersenen energie aanmaken en gebruiken. Onze hersenen gebruiken constant een enorme hoeveelheid om continu energie te genereren – of we nu bezig zijn met een actieve taak of niet. Rothmann's team ziet grote veranderingen in de snelheid van de suikerconsumptie in de hersenen van ZvH muizen. Het soort metingen dat Rothmann's team gebruikt kunnen ook gemakkelijk gebruikt worden bij menselijke ZvH patiënten.

Richard Michalek, van Metabolon, is gespecialiseerd in het meten van de concentraties van de duizenden chemische stoffen die deel uitmaken van cellen. Ze gebruiken ZvH diermodellen om te zoeken naar gemeenschappelijke patronen van chemische verandering. Onder de duizenden chemische stoffen en reacties die ervoor zorgen dat een cel werkt, hebben ze er tientallen ontdekt die veranderen in de ZvH.

De gesprekken van vanmiddag hebben een grote hoeveelheid informatie toegevoegd aan wat we al wisten over hoe weefsels in de ZvH anders zijn dan gewoon weefsel.

Larry Park, van het CHDI, geeft een samenvatting van alle gesprekken van vandaag. In het bijzonder is er solide bewijs gevonden dat het idee ondersteunt dat oxidatieve stress een onderdeel uitmaakt van de ZvH. Het CHDI onderzoekt een eiwit genaamd Nrf2. Nrf2 is de hoofdschakelaar van de cel betreffende het reageren op oxidatieve schade, en helpt zo cellen hun krachten te bundelen om zichzelf te verdedigen tegen de schade.

Dr. Wild en Dr. Carrol hebben ondersteuning voor onderzoek ontvangen van de CHDI stichting, organisator van de conferentie. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke

Verklarende woordenlijst

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

mitochondria kleine machientjes in onze cellen die brandstof in energie omzetten en zo de cellen in staat stellen te functioneren.

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

KMO Kynurenine mono-oxygenase, een enzym dat de balans controleert tussen schadelijke en beschermende chemicaliën die vrijkomen bij de afbraak van eiwitten

© HDBuzz 2011-2017. 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 30 juni 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/189>