

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

Nieuw instrument meet resultaten van klinische proeven bij de ZvH



Betere meetmethode voor ZvH studies! Nieuwe innovatieve manier om mutant huntingtine buiten de hersenen te meten

Geschreven door Megan Krench op 24 februari 2016

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 3 september 2015

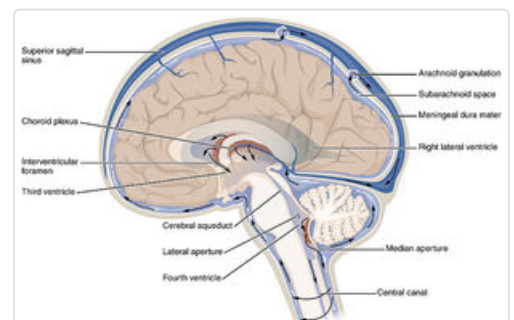
Wanneer patiënten deelnemen aan klinische tests dient men over een soort meting te beschikken om te bepalen of een behandeling aanslaat. Twee dingen zijn daarbij belangrijk: Wat moeten we meten en hoe kunnen we dat doen. Wat de ZvH betreft hebben artsen en wetenschappers jarenlang voor deze uitdaging gestaan. Recent onderzoek leidt ons naar een slimme nieuwe methode om deze beide uitdagingen aan te pakken. Deze methode kan een waardevolle bijdrage leveren wanneer ZvH therapieën klinisch getest worden.

Wat meten en hoe dit in de praktijk brengen, het lijkt eenvoudig, en soms is dat ook zo. Als je bijvoorbeeld een nieuw cholesterolverlagend medicijn wilt testen nemen artsen na de behandeling bloed af bij de patiënten, meten het cholesterolgehalte en vergelijken dit met het niveau van voor de behandeling. In dit geval ligt het 'wat' voor de hand (cholesterol) en is het 'hoe' eenvoudig omdat cholesterol een vetachtige substantie is die makkelijk uit het bloed kan afgescheiden en gemeten worden. Maar bij klinische ZvH tests zijn het wat en het hoe veel complexer.

Het 'wat'

De ZvH wordt veroorzaakt door een genetische mutatie die de aanmaak van het huntingtine eiwit wijzigt waardoor het toxisch wordt. Dit gewijzigde huntingtine ligt aan de basis van elk ziektegeval. Mutant Huntingtine verstoort vele neuronale lichaamsfuncties, inbegrepen het transport van cellulaire componenten, genregulatie en energieproductie.

Mutant huntingtine treft men aan binnen in de cellen, hersencellen inbegrepen. Maar gemuteerd huntingtine meten in hersencellen vraagt om een biopsie van de hersenen, en dat is verre van ideaal. Als het enigszins zou kunnen is dit te vermijden. De jacht naar een minder invasieve methode om dit lastige eiwit te meten werd geopend.



Het hersenvocht, cerebrospinal fluid of CSF circuleert door de hersenen.

Huntingtine wordt normaal binnen in de hersencellen gevonden, maar dat is niet altijd het geval. Soms komt gemuteerd huntingtine vrij, mogelijk doordat neuronen sterven. Als hersencellen sterven wordt de celwand afgebroken waardoor de inhoud vrij komt. Dat betekent dat veel Huntingtine dat zich eerst in cellen bevond, nu vrij is. De hersenen ruimen snel de restanten van de afgestorven cellen op, maar voordat een cel wordt afgebroken komt een deel hiervan terecht in de vloeistof die de hersenen omringt, het hersenvocht.

Het hersenvocht circuleert door de hersenen en het ruggenmerg. Artsen kunnen een dunne naald inbrengen in de ruimte onderaan het ruggenmerg en een kleine hoeveelheid ruggenmergvocht afnemen. Door deze vloeistof te analyseren kunnen artsen inzicht krijgen in wat er gebeurt in de hersenen zonder een biopsie te nemen.

Een nieuwe studie van Drs Amber Southwell, Michael Hayden en collega's stelt de vraag "Kunnen we mutant Huntingtine meten in hersenen en ruggenmergvocht (eng: cerebral spinal fluid: CSF) en de resultaten gebruiken om ons iets te vertellen over de hoeveelheid mutant Huntingtine in de hersenen?" Het antwoord is ja!

Onderzoekers komen naar buiten met drie argumenten om deze spannende nieuwe ontdekking te ondersteunen.

Eerst maten ze het mutante huntingtine eiwit in het CSF van ZvH mutatie dragers. Ze namen monsters bij mutatiedragers tijdens verschillende fases van de ziekte: gevorderd, de middenfase, en voordat symptomen zichtbaar werden. De wetenschappers wilden onderzoeken of de hoeveelheid gemuteerd huntingtine toenam in het CSF tijdens de voortgang van de ziekte.

“

Toen cellen stierven observeerden ze een scherpe piek in de hoeveelheid gemuteerd huntingtine in het hersen- en ruggenmergvocht.

”

Zoals verwacht waren de niveaus mutant huntingtine in het CSF het hoogst bij personen in een gevorderde fase van de ziekte, en lager in de vroegere fasen. Waarom dit zo is is niet duidelijk – mogelijk is het omdat meer hersencellen afsterven tijdens de voortgang van de ziekte en daardoor meer huntingtine vrijkomt. Verdere studies zullen hier duidelijkheid moeten brengen.

Hoewel dit een veelbelovend inzicht was wensten de wetenschappers nog een stap verder te gaan en aan te tonen dat de stervende hersencellen echt de bron waren van het gemuteerde huntingtine in het CSF . Dus richtten ze zich tot de muizen.

Onderzoekers vergiftigden een kleine zone in de hersencellen. Toen deze cellen stierven merkten zij een scherpe piek van het huntingtineniveau in het CSF. Deze stijging kan veroorzaakt worden doordat restanten van de afgestorven hersencellen zich in de hersenen verspreiden, en delen hiervan, o.a. het mutante huntingtine, in het CSF terug te vinden is.

Huntingtine remmende instrumenten

Het meten van mutant Huntingtine in het CSF zou een zeer nuttige bijdrage kunnen leveren tijdens het testen van nieuwe ZvH therapieën. Een veelbelovende onderzoeksrichting bestaat er in de hoeveelheid gemuteerd huntingtine eiwit te verminderen. Een nieuwe therapeutische benadering vertraagt de voortgang van de ZvH of stopt de voortgang door de hoeveelheid huntingtine te verminderen. Men bekomt dit door toepassing van een methode die men 'gen remming' noemt. (Voor meer info over genremming therapieën: <http://nl.hdbuzz.net/023>).

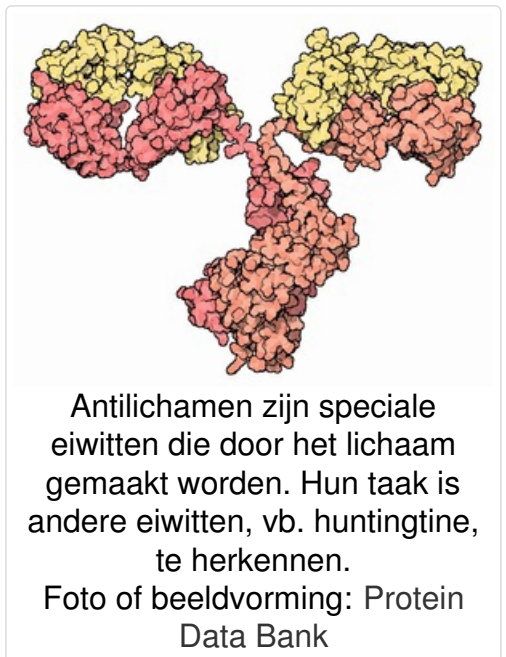
Om dit concept te bewijzen behandelden wetenschappers ZvH muismodellen met gen remmende medicijnen zodat de hoeveelheid huntingtine in de hersenen daalde. Als ze daarna stalen namen van deze muizen stelden zij door meting in het CSF vast dat de hoeveelheid huntingtine inderdaad gedaald was! Dit suggereert dat het meten van mutant huntingtine in het CSF een goede maatstaf is om te meten of gen remmende medicijnen werken in ZvH klinische testen.

Het "hoe"

Het idee om gemuteerd huntingtine te meten in het CSF leeft al langer, maar vormt een groot technisch probleem. Zoals uitgelegd in artikel <http://en.hdbuzz.net/197> is mutant huntingtine slechts één van de vele eiwitten in het CSF. Dit isoleren en meten is als zoeken naar een naald in een hooiberg.

Maar een andere belangrijke ontdekking die in het document beschreven wordt is nieuw: een ultra gevoelige methode om gemuteerd huntingtine te meten in het ruggenmergvocht.

De techniek maakt gebruik van twee eiwitten die antilichamen worden genoemd en die specifiek huntingtine herkennen, zich daar aan vast hechten, en zich niet hechten aan andere eiwitten in het CSF. Feitelijk zijn de antilichamen zo selectief dat ze zich uitsluitend hechten aan het mutante huntingtine, niet aan de normale gezonde variant die ook bij ZvH patiënten voorkomt. Belangrijk daarbij is dat het zich kan hechten zowel aan in het CSF vrij zwevende gemuteerde huntingtine als aan huntingtine dat er in geklonterde vorm samen met andere eiwitten wordt aangetroffen.



“Onderzoekers die nieuwe gen uitschakel studies plannen bij mensen hebben een krachtig nieuw instrument om te zien hoe goed deze medicijnen werken.

”

Eén van beide antilichamen hecht zich aan extreem dunne kralen, het andere aan een opgloeiende tag. De antilichamen ketenen zich vast aan het mutante huntingtine. Vervolgens worden de kralen met daaraan het huntingtine verzameld. Tot slot worden de kralen met het mutante huntingtine in een speciale machine gebracht die het licht afkomstig van de tags kan detecteren zodat de hoeveelheid mutant huntingtine kan bepaald worden. (meer licht=meer antilichamen=meer huntingtine). Deze combinatie van zeer specifieke antilichamen en zorgvuldige meting van het opgloeiende licht levert aan klinici en andere onderzoekers een betrouwbaar instrument om de hoeveelheid gemuteerd huntingtine in het CSF te meten.

Deze nieuwe techniek vormt een aanvulling op een andere recent beschreven gelijkaardige methode die vergelijkbare resultaten geeft (<http://nl.hdbuzz.net/197>). Ook is het opwindend dat deze nieuwe studie voor het eerst bewijst dat het mutante huntingtine gemeten in het CSF afkomstig is uit de hersenen, waarschijnlijk van stervende cellen. Allerbelangrijkst is dat behandeling van de hersenen met huntingtine remmende medicijnen snel leidt tot een verandering van de hoeveelheid huntingtine in het CSF.

Dit komt er op neer dat onderzoekers die gen remmende studies bij mensen plannen een krachtig nieuw instrument hebben om – onafhankelijk van de meetmethode - de hoeveelheid huntingtine te bepalen en de werking van het medicijn te testen. We zijn hierover zeer enthousiasts. Een eerste studie is nu in uitvoering en deze techniek is een krachtig nieuw instrument om deze medicijnen bij ZvH patiënten te testen.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

CSF heldere vloeistof geproduceerd door de hersenen die de hersenen en het ruggenmerg omringt en ondersteunt .

© 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/201>