

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

[Nieuws Glossarium Over HDBuzz](#)
[Over HDBuzz](#)

[Personen Veel Gestelde Vragen Legaal Sponsoring Delen Statistieken Onderwerpen Contact](#)

[Volg](#)

[Volg](#)

[Twitter Facebook RSS Feed E-mail](#)

[Zoeken in HDBuzz](#)




 [Nederlands](#)

[Nederlands](#) 

[čeština dansk Deutsch English español français italiano Nederlands norsk polski português svenska русский](#)  [中文](#) 

[Meer informatie.....](#)

 **Bent u op zoek naar ons logo?** U kunt ons logo downloaden en meer informatie over het gebruik van het logo verkrijgen op onze [deelpagina](#).

Een vroege rol voor het ZvH-gen - maar geloof niet alle krantenkoppen

Een verassende nieuwe publicatie werpt licht op de rol van het ZvH gen in de vroege ontwikkeling. Moeten we ons zorgen maken?



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) 18 november 2018 Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#)
Vertaald door [Gerda De Coster](#) Origineel gepubliceerd op 6 februari 2018

Er duiken nieuwe aanwijzingen op over de normale rol van het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Een recent rapport maakt gebruik van geavanceerde technieken om deze vraag te bestuderen in cellen die in het laboratorium gekweekt worden. We willen helpen om de fascinerende nieuwe wetenschap te onderscheiden van een aantal eng klinkende krantenkoppen.

Coole wetenschap, jammer van de verslaggeving

Heeft u onlangs enkele onheilspellende koppen gezien, zoals "Huntington's eerste domino" kan al voor de geboorte vallen "en zelfs suggesties dat huntingtineverlagende medicijnen misschien meer kwaad dan goed doen". Deze verhalen werden getriggerd door de recente publicatie van een intrigerende studie van Ali Brivanlou en collega's van de Rockefeller University. Bottom line: de wetenschap is interessant, maar **heeft niet echt consequenties voor huntingtineverlagende medicijnen die momenteel getest worden bij ZvH-patiënten.**

'Neurale rozetten', gekweekt in een petrischaal vertoonden enkele interessante veranderingen wanneer het ZvH-gen was gemuteerd of wanneer er helemaal geen ZvH-gen was.

Foto of beeldvorming: [Ruzo et al](#)

Een nieuw hulpmiddel om de ZvH te bestuderen

Brivanlou is een ontwikkelingsbioloog, iemand die onderzoekt hoe een bevruchte eicel zich deelt en tenslotte uitgroeit tot een volledig gevormde volwassene. Ontwikkelingsbiologen bestuderen vaak de aller vroegste stadia van de ontwikkeling door naar cellen te kijken die in het laboratorium zijn gekweekt.

Meer recent heeft het laboratorium van Brivanlou studies gedaan naar het gen dat de ZvH veroorzaakt en naar de eiwitten die gebruik maken van de instructies in dat gen. Zijn laboratorium heeft een grote technische expertise op een paar technologieën die cruciaal zijn voor het begrijpen van deze meest recente resultaten.

Net zoals veel andere laboratoria over de hele wereld, gebruikt het team van Brivanlou een radicaal nieuwe techniek genaamd **genoombewerking** met **CRISPR/Cas9** om het DNA van cellen te wijzigen

Verder behoort het laboratorium van Brivanlou tot de besten van de wereld als het gaat om de ontwikkeling van cellen te bestuderen van vroege **embryo**'s tot cellen van volwassen dieren. Hij is vooral bekend omdat hij erin slaagde menselijke **embryo**'s gedurende 13 dagen te laten groeien wat veel langer is dan het vorige record van 9 dagen.

Vroeg in de menselijke ontwikkeling lijken alle cellen erg op elkaar. Wetenschappers noemen deze cellen **stamcellen**. Naarmate de ontwikkeling vordert, krijgen **stamcellen** verschillende kenmerken: het worden huidcellen of spiercellen of hersencellen. Het bijzondere aan **stamcellen** is dat ze de mogelijkheid in zich hebben om eender welke soort volwassen cel te worden, als ze maar worden blootgesteld aan de juiste omstandigheden.

De nieuwe studie van het Brivanlou-lab combineert deze technieken door het DNA van zeer vroege, niet-gespecialiseerde menselijke cellen die **embryonale stamcellen** (of ESC's) worden genoemd, te wijzigen. Meer specifiek: ze hebben het DNA van deze cellen zodanig gewijzigd dat ze de mutatie hebben nagemaakt die de ZvH veroorzaakt.

Het team van Brivanlou gebruikte **genoom**-bewerking om verschillende wijzigingen aan te brengen in cellen met een normaal huntington-gen. Eerst hebben ze opzettelijk de CAG-sequentie in het normale ZvH-gen langer gemaakt, net zoals bij mensen die voorbestemd zijn om de ZvH te ontwikkelen. Vervolgens hebben ze het ZvH-gen volledig verwijderd.

Dit zorgde voor een aantal zeer coole hulpmiddelen: **stamcellen** die genetisch identiek zijn, behalve dat sommige van hen de ZvH-mutatie hebben, sommige een normaal ZvH-gen hebben en sommige helemaal geen ZvH-gen hebben.

Dit is een handig systeem voor het bestuderen van de zeer vroege effecten van het normale **huntingtine-eiwit** en de mutante versie geproduceerd door de ZvH-mutatie.

Wat vond de studie?

Met behulp van de nieuwe cellen die het team van Brivanlou heeft ontwikkeld wilden zij de allereerste stadia van de hersenontwikkeling bestuderen. Dit gebeurt normaal gesproken diep vanbinnen in het **embryo**, maar onderzoekers kunnen dit proces nabootsen door cellen te laten groeien in petrischalen in het laboratorium. Deze cellen organiseren zich in structuren die enigszins lijken op de structuren die zich in een vroeg stadium in de hersenen ontwikkelen en die **neurale rozetten** worden genoemd.

Deze rozetten vertoonden enkele interessante veranderingen wanneer het ZvH-gen was gemuteerd. De vormen waren anders dan deze van cellen zonder de ZvH-mutatie. Interessant is dat vergelijkbare vormveranderingen werden waargenomen in cellen die helemaal geen ZvH-gen hadden. Deze bevinding is bovendien interessant omdat het suggereert dat de dingen die fout gaan in **stamcellen** wanneer het ZvH-gen gemuteerd is, vergelijkbaar kunnen zijn met wat er misgaat als het gen helemaal ontbreekt.

“We weten niet of deze subtiele veranderingen ook plaatsvinden in echte hersenen, omdat daar veel mechanismen zijn om fouten in de ontwikkeling te corrigeren ”

Terug kijkend naar de individuele cellen in de petrischaal, ontdekte het laboratorium van Brivanlou nog een interessant gegeven. Ze ontdekten dat nieuwe babyhersencellen, **neuronen** genaamd, niet allemaal normaal deelden als ze de ZvH-mutatie hadden. In ongeveer 7% van de tijd ging het mis bij het proces dat celdeling heet waarbij twee nieuwe cellen van elkaar moet scheiden. Dit proces ging fout waardoor er dubbele cellen ontstonden.

Ook hier werd een vergelijkbaar probleem waargenomen: in cellen die helemaal geen ZvH-gen hadden (ongeveer 5% van de tijd) konden de cellen ook niet volledig delen.

Voor onderzoekers is het fascinerend om de ZvH proberen te doorgronden en het lijkt erop dat in het laboratorium, de **stamcellen** met de ZvH-mutatie zich gedragen op een vergelijkbare manier als cellen die geen ZvH-gen hebben. Het laboratorium van Brivanlou deed nog wat extra werk om beter te begrijpen welk stadium van de celdeling niet correct verloopt in cellen met ZvH-mutaties of cellen zonder ZvH-gen.

Een rozet met een andere naam ... is nog steeds geen brein

De bevindingen die hierboven zijn beschreven, vormen de complete set van bevindingen van het onderzoek. Al het werk werd gedaan in cellen die in een petrischaal in het laboratorium gekweekt werden, hetzij geïsoleerd of in een rozetstructuur.

De wetenschap zelf is cool en heel goed gedaan en werpt belangrijke vragen op over hoeveel van wat we observeren bij de ziekte van Huntington afhangt van subtiele veranderingen die kunnen optreden in het ZvH-brein.

Maar je zult al wel gemerkt hebben dat we je **niet** hebben verteld dat er iets soortgelijks gebeurt in de hersenen van mensen die de ZvH-mutatie dragen, of zelfs in ZvH-diermodellen zoals muizen of ratten. We hebben je dat niet verteld omdat het geen deel

uitmaakt van deze studie, die vragen werden immers niet gesteld. Dus we weten niet eens of deze subtiele veranderingen plaatsvinden in echte hersens, waar er veel mechanismen zijn die fouten in de ontwikkeling kunnen corrigeren.

Ontwikkelt het brein zich normaal in de ZvH?

Zouden we ons zorgen moeten maken dat de ontwikkeling van de hersenen slecht gaat in mensen die de ZvH-mutatie dragen? Op basis van het beste bewijs dat we tot nu toe kennen, denken we van niet. Dit bewijs komt van echte mensen met de ZvH-mutatie, niet van geïsoleerde cellen die in een petrischaal worden gekweekt.

Belangrijk is dat tot nu toe niemand ooit significante veranderingen in de persoonlijkheid, intelligentie of stemming gevonden heeft bij mensen die de ZvH-mutatie dragen en die nog ver van het verwachte ziektebegin staan. Dit betekent dat als de ZvH-mutatie daadwerkelijk tot aanzienlijke problemen leidt tijdens de ontwikkeling van de hersenen, dit zo subtiel is dat het zelfs met de meest gevoelige tests onmogelijk te detecteren is.

Bovendien volgde de TRACK-HD-studie een groot aantal mensen met de ZvH-mutatie gedurende 3 jaar. Gedurende die tijd werden de deelnemers zeer intens onderzocht en werden de hersenen zeer gedetailleerd in kaart gebracht. Eén groep TRACK-HD-vrijwilligers hadden de ZvH-mutatie maar deze waren nog vele jaren vóór het verwachte begin van de symptomen. Hun hersenscans vertellen ons hoe het brein eruit ziet nadat het tijdens de ontwikkeling is blootgesteld aan een gemuteerd ZvH-gen.

Cruciaal was dat de hersenen van die mensen bijna niet verschillen van de hersenen van gezonde controlepersonen die de ZvH-mutatie niet hebben. Zeer gevoelige hersenen afbeeldingonderzoeken onthulden kleine veranderingen diep in de hersenen, maar niet in de regio's waar Brivanlou afwijkingen in zijn stamcelmodellen vond.

In termen van symptomen had deze groep, nog ver van het verwachte begin geen toename van apathie, geen toename van problematisch gedrag, geen veranderingen in prikkelbaarheid, geen verandering bij het stappen of in de bewegingen, geen veranderingen in emotionele herkenning, geen veranderingen in oogbewegingen of het vermogen om een spier gebogen te houden. Ook hun totale hersenvolume was niet veranderd. Kortom, de hersenen van mensen 10 jaar voor het verwachte begin van de ZvH werken en zien er bijna geheel normaal uit. Bovendien zijn de gerapporteerde verdubbelde cellen van Brivanlou's team nog nooit gezien in gedoneerde hersenen van ZvH-patiënten.

Het is natuurlijk mogelijk dat er heel subtiele veranderingen zijn in de hersenen van mensen met de ZvH-mutatie die door deze studies worden gemist. Maar het idee dat de ontwikkeling van deze hersenen op de een of andere manier verkeerd is gegaan wordt niet ondersteund door de uitgebreide studies bij echte patiënten.

Er kunnen zich onverwachte problemen voordoen, daarom worden huntingtineverlagende medicijnen nog altijd getest. De klinische studie is ontworpen om mogelijke problemen op te sporen en dienovereenkomstig te reageren.

Moeten we de behandeling van de ZvH anders benaderen?

De meest dramatische interpretatie van dit nieuwe werk uit het Brivanlou-lab is dat de ZvH-mutatie veranderingen in de hersenontwikkeling veroorzaakt die vele jaren later direct tot symptomen van de ZvH leiden. Volgens een artikel gepubliceerd door futurity.org lijkt Brivanlou aan deze interpretatie de voorkeur te geven.

"We moeten onze benadering van de behandeling van de ziekte van Huntington heroverwegen. tegen de tijd dat een patiënt symptomen vertoont, kan het te laat zijn om medicijnen te geven. We moeten teruggaan naar het vroegste moment die de kettingreactie in gang zet die uiteindelijk uitmondt in de ziekte, zodat we nieuwe therapieën op de oorzaken kunnen richten, niet op de gevolgen "

**Dr Brivanlou heeft sindsdien evenwel bevestigd aan HDBuzz dat hij verkeerd is geciteerd in het Futurity-artikel en al helemaal niet met Futurity heeft gesproken. Zie de opmerking aan het einde van dit artikel. **

Enge dingen!

En toch, onthoud dat er geen van deze effecten is aangetoond in het intacte brein. Zelfs als ze zijn gebeurd, heeft niemand bewezen dat ze een link hebben met de ontwikkeling van de ziekte. Meer onderzoek is nodig om te begrijpen of dit alleen maar een rariteit was dat specifiek is voor dit model of dat het iets is dat de slechte werking van de hersendelen die de ZvH veroorzaken, aanstuurt.

Beter veilig dan sorry?

Moeten we dan jaren wachten om erachter te komen of deze angsten kloppen? Op basis van een zeer groot aantal dierstudies naar **huntingtineverlagend** denken we van niet.

In deze benaderingen worden geneesmiddelen, die de activiteit van het ZvH-gen verminderen, aan volwassen dieren gegeven. Als de ZvH een ziekte is van veranderde ontwikkeling, zouden deze behandelingen niet werken, het zou dan te laat zijn om te beletten dat de eerste steen omvalt.

Maar keer op keer, experiment na experiment, hebben meerdere laboratoria ontdekt dat het verlagen van de activiteit van het ZvH-gen leidt tot **verbeteringen** in ZvH-achtige symptomen in diermodellen. Deze studies zijn samengevat in een aantal *overzichtsartikelen*; lezers die erin geïnteresseerd zijn, kunnen ze vinden in het gedeelte links hierboven. Dit is de volledige

rechtvaardiging voor de lopende huntingtineverlagende behandelingen die plaatsvinden in de ZvH.

Kortom, als de ZvH het gevolg is van een afwijkende hersenontwikkeling, dan zou het behandelen van volwassen dieren geen effect hebben. Maar het heeft een enorm gunstig effect. Het idee dat veranderingen in de hersenontwikkeling de belangrijkste oorzaak van de ZvH later in het leven zijn, is gewoon niet waar, althans niet in diersmodellen.

Hoe zit het met de suggestie die we hebben gezien in een paar tweedehands rapporten, dat Brivanlou's werk zou kunnen betekenen dat huntingtineverlaging gevaarlijk is, omdat in het verwijderen van het ZvH-gen in zijn totaliteit in zijn [stamcellen](#), vergelijkbare effecten heeft op het hebben van een mutatie in het gen?

Welnu, de huntingtineverlagende experimenten bij ZvH dieren weerleggen dat ook. Als het verlagen van de hoeveelheid huntingtine gevaarlijk was zoals die rapporten suggereren, zouden de dieren zieker zijn geworden, niet beter. Bovendien zijn huntingtineverlagende medicijnen ook getest bij veel gezonde dieren, waaronder honden, varkens en apen en zijn er geen nadelige effecten gezien. De link naar de beoordelingen van deze studies vind je ook hierboven.

“Als de ZvH het gevolg is van een gewijzigde hersenontwikkeling, dan zou het verlagen van huntingtine bij volwassen dieren geen effect hebben. Maar het heeft wel een gunstig effect. Het idee dat veranderingen in de ontwikkeling van de hersenen later in het leven de belangrijkste oorzaak van de ZvH zijn, is gewoon niet waar ”

Tot slot, [zoals gemeld in december](#), liet een groep magnifieke vrijwilligers ons onlangs zien dat behandeling met een huntingtineverlagende medicijn, IONIS-HTTRx, veilig was gedurende een periode van drie maanden. Diezelfde vrijwilligers beginnen ons nu iets te vertellen over de veiligheid gedurende langere perioden, in een uitbreiding van de HTTRx-studie. En we verwachten zeer binnenkort de bekendmaking van gedetailleerde resultaten van de eerste HTTRx-studie.

Onverwachte problemen **kunnen** zich voordoen, daarom worden deze medicijnen nog getest. Er zijn een paar studies die het vermelden waard zijn maar we moeten waakzaam blijven. Een daarvan, beschreven in een [vorig HDBuzz-stuk](#), suggereerde dat het volledig verwijderen van huntingtine bij volwassen muizen neurologische en gedragsproblemen zou kunnen veroorzaken.

Een andere studie door de Frisen-groep *vond*, in tegenstelling tot het oude gezegde dat we geen nieuwe hersencellen kunnen maken, nieuwe neuronen in het striatum (het hersengebied dat normaal wordt aangetast door de ZvH). Verder zijn deze nieuwe neuronen afwezig in vergevorderde stadia van de ZvH. Dit suggereert dat het [huntingtine-eiwit](#) een rol kan spelen in de zogenaamde **volwassen neurogenese**. Als dat zo zou zijn, kunnen we het risico niet negeren dat het verwijderen van huntingtine dit proces kan beïnvloeden.

Kortom, we hebben redenen om voorzichtig te zijn, maar deze nieuwe studie is lang niet zo angstaanjagend als de krantenkoppen je misschien doen geloven. Zoals met elk nieuw geneesmiddel moeten we voorzichtig te werk gaan. De geteste huntingtineverlagende medicijnen zijn dosisafhankelijk en omkeerbaar en zouden, in tegenstelling tot onderzoeken die huntingtine volledig verwijderen, het eiwit nooit volledig verwijderen. Het klinische onderzoek is ontworpen om mogelijke problemen op te sporen en overeenkomstig te reageren.

Wat te onthouden?

Naar de mening van HDBuzz is dit nieuwe werk uit het Brivanlou-lab fascinerend onderzoek. Het laat zien dat in geïsoleerde cellen in een petrischaal overeenkomsten zijn tussen wat gebeurt wanneer het ZvH-gen gemuteerd is en wanneer dat gen afwezig is. Dit roept belangrijke vragen op over wat het normale gen doet en hoe de wisselwerking verloopt tussen de ZvH en deze normale rol.

Maar we denken dat het verkeerd is om deze gegevens te interpreteren als zou de ZvH in wezen een ziekte zijn van gewijzigde hersenontwikkeling. Er is heel weinig steun voor dit idee vanuit de zorgvuldige studies bij echte patiënten, en nog veel meer experimenten zijn vereist voordat zulke uitspraak kunnen worden gedaan. Bovendien is er geen basis om dit werk te gebruiken om te proberen te voorspellen of huntingtineverlaging gunstig of gevaarlijk kan zijn en tot nu toe wijst het onderzoek dat relevant **is** uit dat het veilig is.

Wetenschap vordert op basis van onverklaarbare feiten en het zoeken van antwoorden daarop. Nieuwe ideeën zijn goed, maar we moeten niet in de verleiding komen er meer in te lezen dan gerechtvaardigd is. In de woorden van Carl Sagan: “Het loont om een open geest te houden, maar niet zo open dat je hersens eruit vallen.”

Update, 27 februari 2018. We hebben Dr Brivanlou benaderd voor zijn commentaar voordat dit artikel gepubliceerd werd, maar hij heeft het begrijpelijk druk gehad. Hij heeft nu een aantal belangrijke punten per e-mail verduidelijkt. Hij zegt dat hij nooit met Futurity heeft gesproken en nooit iets zei over zijn werk dat relevant is voor huntingtineverlagende medicijnen. Hij heeft Futurity gevraagd om een correctie uit te geven. Het advies van Dr. Brivanlou: “Ik ben van mening dat patiënten het advies van hun artsen moeten volgen. Wat ik doe is fundamenteel onderzoek.”

We hebben dit artikel bewerkt om duidelijk te maken dat Dr Brivanlou verkeerd is geciteerd door Futurity en we danken hem voor zijn toelichting.

Medeoprichter van HDBuzz Ed Wild is een onderzoeker van het IONIS HTTRx-programma en lid van de wetenschappelijke adviesraden voor Ionis en Roche. Daarom is dit artikel geschreven door Jeff Carroll. Jeff heeft een langdurige onderzoekssamenwerking met Ionis Pharmaceuticals, die de genoemde huntingtine-verlagende therapie ontwikkelt, maar was niet betrokken bij de HTTRx-studie. Tamara Maiuri heeft geen belangenconflict om te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)





Leer meer

[Originele studie van Ruzo, Brivanlou en collega's \(volledige artikel vereist betaling of abonnement\) Overzicht: gen-descriptiestrategieën voor dominant overgeërfde neurodegeneratieve ziekten: lessen uit de ziekte van Huntington en spinocerebellaire ataxie \(vrij beschikbaar\) Overzicht: therapieën die zich richten op het DNA en RNA bij de ziekte van Huntington \(volledige artikel vereist betaling of abonnement\) Overzicht: een diersmodel kiezen voor de studie van de ziekte van Huntington \(volledige artikel vereist betaling of abonnement\) Neurogenese in het striatum van het volwassen menselijk brein \(onderzoek door de Frisen-groep\) \(vrij beschikbaar\)](#)

Onderwerpen

[celmodel](#) [genuitschakeling](#) [huntingtine functie](#) [huntington-gen](#) [genoombewerking](#) [crispr](#) [DNA-herstelling](#)

[Meer...](#)

Gerelateerde artikelen

[Waarvoor onderbreken goed is: genetische eigenaardigheid beschermt tegen ZvH](#)

15 april 2019

[Vooruitgang op vele fronten in de strijd tegen het eiwit dat de ziekte van Huntington veroorzaakt](#)

7 maart 2019

[HDSA's meest gestelde vragen over het Roche/Genentech RG6042 programma](#)

7 februari 2019

[Vorige](#)[Volgende](#)

- Glossarium
- **huntingtine-eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen
- **genoombewerking** gebruik van zinkvinger enzymen om het DNA te veranderen. 'Genoom' is een woord voor al het DNA dat wij hebben.
- **stamcellen** cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)
- **genoom** al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen
- **embryo** vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, bestaat slechts uit een paar cellen
- **CRISPR** systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken
- [Lees meer definities in de verklarende woordenlijst](#)

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

HDBuzz

[Nieuws](#)

[Eerder uitgelicht](#)

[Over HDBuzz](#)

[HDBuzz sponsors](#)

[Websites met inhoud van HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

Personen

[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

Volg HDBuzz

Schrijf u in voor onze maandelijkse samenvatting per e-mail door het invoeren van uw e-mailadres hieronder of bekijk meerdere opties op onze [maillijst pagina](#)



© HDBuzz 2011-2019. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de [Creative Commons Licence](#).

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Bekijk onze [Voorwaarden voor het gebruik](#) voor volledige informatie.

© HDBuzz 2011-2019. 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 22 april 2019 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/252>

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.