

Zvh en Histamines: Hybride receptoren als doel om stresserende hersenactiviteit te onderdrukken

Recent gebruikten wetenschappers antihistamine om dopamineberichten te onderdrukken in de hersenen



Geschreven door Dr Leora Fox 24 september 2020

Bewerkt door Dr Sarah Hernandez Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 15 juli 2020

Dopamine is een belangrijke chemische boodschapper die in de hersenen bij de ziekte van Huntington uit balans is. Onderzoekers hebben onlangs een creatieve manier beschreven om bij ZvH-muizen, met behulp van een antihistamine-geneesmiddel dat werkt op hybride dopamine receptoren, het evenwicht terug te herstellen en symptomen te behandelen. Het is een innovatieve therapie, maar begin nu niet zelf met het zoeken naar allergiemedicijnen om de ZvH te behandelen.

Neurotransmitters: de hersenen laten spreken

Onze neuronen communiceren met behulp van kleine chemicaliën-bubbels die de ruimtes tussen cellen doorkruisen. Deze vitale chemicaliën staan bekend als neurotransmitters. Ze veroorzaken elektrische impulsen die de activiteit van ons lichaam en onze hersenen regelen. Sommige neurotransmitters worden alleen in de hersenen aangetroffen, anderen spelen een rol in het hart, het immuunsysteem, de ingewanden en andere delen van het lichaam.



"De neurotransmitterreceptoren voor chemische boodschappers zoals dopamine en

histamine zijn, zoals een LEGO-set, opgebouwd uit subeenheden, ”

Om neurotransmitterberichten te accepteren hebben hersencellen chemische ontvangers die receptoren worden genoemd. Medicijnontwerp maakt vaak gebruik van receptoren. Ze hebben impact op chemische boodschappen die onze emoties, gevoelens en bewegingen beïnvloeden. Geneesmiddelen die aan receptoren blijven kleven en neurotransmitters blokkeren of stimuleren, kunnen een groot aantal symptomen van hersenziekten behandelen, van angst en migraine tot de stijfheid bij de ziekte van Parkinson of de overmatige bewegingen bij de ZvH.

Over het algemeen past elk type neurotransmitter op een ander soort receptor. Maar vaak is het nuttig voor cellen om multifunctionele receptoren te hebben die meer dan één chemische boodschapper kunnen ontvangen. Onlangs heeft een groep wetenschappers een hybride receptortype bestudeerd dat twee verschillende soorten neurotransmitters aankan, dopamine en histamine. Ze gebruikten een medicijn gericht op histamine om dopamine te onderdrukken en de symptomen bij ZvH-muizen te verbeteren.

Helaas hebben sommige nieuwsbronnen misleidende artikels gepubliceerd waarin gesuggereerd werd dat allergiemedicijnen die bekend staan als antihistaminica, kunnen worden gebruikt om de ziekte van Huntington te behandelen. Hoewel dit niet correct is, wijst het onderzoek op een belangrijk verband tussen dopamine en histamine. Mogelijk kan dit in de toekomst onderzocht worden met nieuwe ZvH-studies.

Dopamine en histamine

“Mensen met de ZvH verliezen geleidelijk de cellen in het striatum die dopamine nodig hebben om de boodschap over te brengen: “hey spieren, stop met bewegen!” terwijl andere cellen ook dopamine gebruiken om te roepen: “beweeg, beweeg!” ”

Meer dan honderd chemicaliën worden als neurotransmitter beschouwd . Slechts een kleine minderheid daarvan is betrokken bij uitwisseling van berichten tussen neuronen onderling. De subtiele verschillen tussen deze berichten zijn een gevolg van de honderden verschillende receptoren die de neurotransmitters ontvangen en de cel helpen beslissen hoe te reageren. Evenzo kan een grote groep mensen hetzelfde nieuws ontvangen en daar totaal verschillend op reageren.

U heeft waarschijnlijk wel eens gehoord van de neurotransmitter dopamine, die ook wel bekend is als de ‘beloningsstof’. Dopamine speelt inderdaad een rol bij feel-good reacties, vb. als men wint bij een spel , het juiste antwoord kent op een vraag of een biertje drinkt. Maar omdat het zich kan binden aan een verscheidenheid van receptoren, is het ook betrokken bij de controle over beweging, perceptie en motivatie, naast vele andere acties in de hersenen en het lichaam. De gedrags-, emotionele en fysieke symptomen bij de ZvH zijn

grotendeels te wijten aan veranderingen in het verzenden en ontvangen van dopamine-berichten in de hersenen, en aan celletsels of celverlies wanneer cellen onderling communiceren door dopamine te gebruiken.

Je hebt misschien ook gehoord van histamine, een chemische boodschapper die het best bekend staat om ons te laten niezen als de bomen in bloem staan, of die een zwelling veroorzaakt als reactie op een bijensteek. Misschien gebruikt U zelf regelmatig antihistaminemedicatie om de allergische reactie van uw lichaam op bloemen of huisdieren te onderdrukken. Maar andere soorten histaminereceptoren worden overal in het zenuwstelsel aangetroffen - ze regelen de afgifte van andere chemicaliën en helpen bij het beheren van diverse functies zoals eetlust en denkprocessen. We associëren histamine meestal niet met de ZvH, maar recent onderzoek suggereert dat we dat wel zouden kunnen overwegen.

Hybride receptoren en ZvH-medicijnen



Een verscheidenheid aan receptoren stellen neuronen in staat anders te reageren op eenzelfde chemische stof, zoals mensen anders kunnen reageren op hetzelfde nieuws.

De neurotransmitterreceptoren voor chemische boodschappers zoals dopamine en histamine zijn zoals een LEGO-constructie, opgebouwd uit bouwblokken. Soms combineren onze cellen de bouwblokken van twee verschillende types om een hybride of “heteromere” receptor te krijgen die twee neurotransmitters kan ontvangen. Dopamine-histamine-receptor-heteromeren werden enkele jaren geleden ontdekt en wetenschappers waren onlangs in staat om een medicijn te gebruiken dat, gericht op histaminereceptoren, de dopamine-berichtgeving kan beïnvloeden.

We weten dat het met dopamine op verschillende manieren misloopt bij de ZvH, vooral in een deel van de hersenen dat het striatum wordt genoemd. Dit gebied bevat veel dopaminereceptoren en is bijzonder kwetsbaar voor de schade die leidt tot ZvH-symptomen. Mensen met de ZvH verliezen bijvoorbeeld geleidelijk de cellen in het striatum die dopamine nodig hebben om de boodschap over te brengen. Ze roepen: “Hé spieren, stop met bewegen!” terwijl andere cellen ook dopamine gebruiken om beweging aan te moedigen. Ondertussen geven andere neuronen extra dopaminebellen af, waardoor het

beweeg-bericht nog luider klinkt, en een overbelasting van de communicatie ontstaat. Naarmate meer cellen gestrest raken en moe worden van het schreeuwen, begint het lichaam van de persoon te veel te bewegen, en veranderen gedragingen en denkpatronen.

Een benadering om de belasting van neuronen te verminderen en de symptomen van de ZvH te onderdrukken bestaat er in het aantal dopamineberichten te verlagen door een medicijn toe te dienen zodat er minder dopaminebellen vrijkomen of dopaminereceptoren worden bereikt. Dit is hetzelfde als minder uitgaande telefoongesprekken toestaan of een luidspreker op mute zetten. Geneesmiddelen zoals tetrabenazine, deutetrabenazine en haloperidol (die u misschien kent als Xenazine, Ausedo en Haldol), en vele anderen zijn gericht op het verlagen van het dopamine-oproepvolume. Dergelijke medicijnen kunnen effectief zijn om een verscheidenheid aan ZvH-symptomen te beheersen.

Dus waarom willen we weten hoe dopamine en histamine samenwerken? Zoals u waarschijnlijk weet, veroorzaken veel medicijnen die rechtstreeks op dopamine werken ook lastige bijwerkingen zoals slaperigheid, stemmingswisselingen of zelfs spijsverteringsproblemen. Oorzaak is de enorme verspreiding van dopamine-receptoren doorheen het lichaam. Om dit probleem aan te pakken, hebben sommige onderzoekers zich gericht op manieren om dopamine op specifieke plaatsen, zoals de hersenen, tot rust te brengen zonder de boodschap in andere delen van het lichaam te wijzigen. Een recente benadering om deze specificiteit te bekomen is gericht op heteromere receptoren.

“Het betekent absoluut niet dat de antihistamines die we gebruiken om niezen en tranende ogen te bestrijden, neuronen beschermen tegen de ZvH. ”

Gemengde berichten: dopamine onderdrukken met antihistaminica

Een groep wetenschappers, voornamelijk gevestigd in Spanje en het Verenigd Koninkrijk en geleid door Dr. Peter McCormick, concentreerde zich onlangs op een hybride dopamine-histamine receptor die D1R-H3R-heteromeer wordt genoemd. Dat klinkt ingewikkeld, maar we zullen het uitleggen. Deze receptor is een combinatie van een H3-histaminereceptor (H3R) en een D1-dopaminereceptor (D1R). H3-histaminereceptoren zijn belangrijk voor het modificeren van neurotransmitters (inclusief dopamine), het reguleren van slaappatronen en het beïnvloeden van cognitie. Zij zijn NIET degenen die betrokken zijn bij allergieën. D1-dopaminereceptoren zijn de meest voorkomende dopaminereceptoren in het zenuwstelsel. Ze hebben veel functies, waaronder het stimuleren van motorische output (“beweeg!” roepen) en het sturen van gedrag.

McCormick en collega's hadden vroeger samen met andere groepen D1R-H3R-heteromeren ontdekt in samenhang met dopamine- en histamine-berichten. Met nieuwe experimenten toonden ze aan dat D1R-H3R-heteromeren overal in de hersenen van jonge muizen werden aangetroffen, inclusief in het striatum. Naarmate gezonde muizen ouder werden, behielden

ze deze hybride receptoren, maar ZvH-muizen begonnen de D1R-H3R-heteromeren te verliezen rond de leeftijd van 5 maanden. Dit is de vroegmiddelbare leeftijd voor ZvH-muizen, net voordat ze vroege “muissymptomen” beginnen te vertonen, zoals moeilijkheden bij het leren van nieuwe taken en verwarring over nieuwe dingen in hun omgeving.

Vervolgens vroeg het team zich af of ze hersencellen konden beschermen tegen overbelasting door dopamine-berichten, en de zieke muizen konden behandelen door histamine te beperken. Om dit te doen, gebruikten ze een antihistaminegeneesmiddel genaamd thioperamide dat H3-receptoren blokkeert. Wanneer thioperamide op D1R-H3R-heteromeren terechtkomt, ontvangen cellen niet alleen minder histamineberichten, maar ook minder dopamineberichten. Als u ooit een vaste telefoon heeft gebeld, is het alsof u een bezettoon krijgt: niemand anders kan een verbinding maken.



Het blokkeren van heteromeer-receptoren is als het creëren van een bezetsignaal op een vaste lijn.

Moet ik allergiemedicijnen innemen?

Toen de wetenschappers de histamineblokker thioperamide toevoegden aan ZvH-cellen die in laboratoriumschalen waren gekweekt, reageerden de cellen en overleefden ze een dopamine overbelasting beter. In 5 maanden oude ZvH-muizen die nog enkele D1R-H3R-heteromeren hadden, beschermden en verbeterden thioperamide neuronen bewegingen en gedrag. Bij 7 maanden oude ZvH-muizen die de hybride receptoren hadden verloren, beschermde thioperamide nog steeds de neuronen, maar hielpen ze niet meer tegen gedrag of beweging.

De resultaten van deze studie bevestigen dat het mogelijk is om dopamine-berichten te remmen door histamine-berichten te verstoren. De belangrijkste experimenten in dit artikel werden uitgevoerd in ZvH-cellen en in muizen, maar de onderzoekers keken ook naar gedoneerde menselijke hersenen van individuen met en zonder ZvH. De onderzoekers vonden D1R-H3R-heteromeren ook terug bij mensen, maar bij ZvH-dragers verdwenen deze na verloop van tijd, net zoals bij muizen. Bovendien was thioperamide het nuttigst toen de muizen voor het eerst ziek werden. Dit suggereert dat de beste tijd om naar de hybride receptoren te streven, vroeg in het verloop van de ZvH zou zijn.

Profiteren van de overlap tussen dopamine- en histamine-berichten is een interessante benadering die het afgelopen decennium meerdere keren werd overwogen voor ZvH-therapieën. Het betekent echter zeker niet dat de antihistaminica die we nemen om niezen en tranende ogen te bestrijden, neuronen beschermen tegen de ZvH. Die medicijnen werken in op andere histaminereceptoren, bekend als H1 (doelwit van vrij verkrijgbare medicijnen zoals Benadryl) en H2 (doelwit van medicijnen zoals Pepcid AC), terwijl thioperamide de H3-receptor blokkeert. En die één, twee of drie is belangrijk, net zoals als je een bepaalde persoon wilt bellen, je het juiste nummer nodig hebt.

Een van de belangrijkste redenen om onderzoeksinspanningen te richten op heteromeren van histamine-dopaminereceptoren, is om de ongewenste effecten van direct veranderende dopaminegehalten te vermijden. Het richten op histamine heeft echter eigen bijwerkingen, en thioperamide vormt hierop geen uitzondering. Het was een van de eerste medicijnen die ooit op histaminereceptoren werkte, en is in proeven bij mensen getest op andere ziekten. Het kan echter ernstige bijwerkingen veroorzaken, vooral in de lever.

Hoewel men, als uitkomst van dit onderzoek, niet verwacht dat een humane thioperamide-studie voor de ZvH zal worden uitgevoerd, is dit de eerste keer dat iemand heeft aangetoond dat receptor-heteromeren een potentieel medicijndoelwit k zijn voor de ZvH. Toekomstige studies zullen deze nieuwe kennis waarschijnlijk gebruiken om de specificiteit te vergroten van behandelingen die bedoeld zijn om hersencellen te beschermen, en om effecten ervan in andere delen van het lichaam te voorkomen. De studie belicht een van de vele creatieve benaderingen van ZvH-behandelingen die de manier veranderen waarop onze neuronen onderling communiceren.

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

GLOSSARIUM

ziekte van Parkinson een neurodegeneratieve ziekte die, zoals de ZvH, motorische coördinatie problemen met zich brengt

therapieën behandelingen

dopamine Een signaalstof (neurotransmitter) betrokken bij de controle van bewegingen, stemming en motivatie

Receptor een molecuul aan de oppervlakte van een cel waar signalerende chemicaliën zich aan kunnen hechten

© HDBuzz 2011-2025. 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 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/288>