

Therapeutische conferentie voor de ziekte van Huntington 2021 - dag 2

Blijf op de hoogte van alle laatste updates van dag 2 van de CHDI-conferentie over de ziekte van Huntington 2021 #HDTC2021



Geschreven door Dr Rachel Harding, Dr Leora Fox, Dr Jeff

Carroll en Professor Ed Wild

5 juli 2021

Bewerkt door Dr Rachel Harding

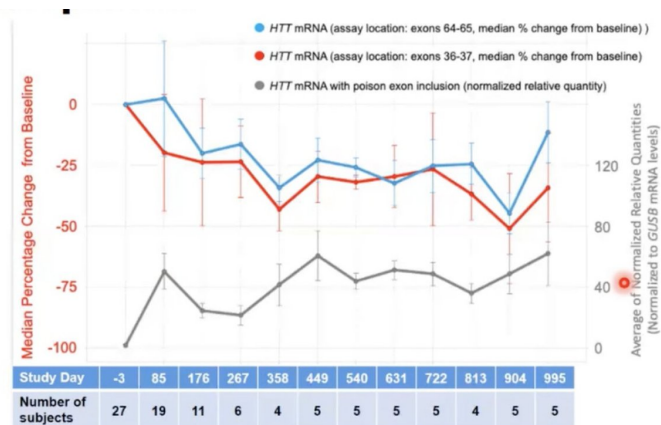
Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 28 april 2021

We zijn terug voor dag 2 van de virtuele 2021 CHDI Therapeutics-conferentie. Dit artikel vat onze live Twitter-updates samen over de spannende wetenschap die wordt gepresenteerd en die je kunt blijven volgen met de hashtag #HDTC2021. De ochtendsessie was gericht op veelbelovende huntingtontherapieën die in preklinische ontwikkeling zijn en de middagsessie behandelde verschillende biomerkers voor de ziekte van Huntington.

Welke nieuwe Huntingtonmedicijnen zitten er nog in de pijn?

Naast alle lopende klinische studies worden door onderzoekers nieuwe en innovatieve manieren onderzocht en ontwikkeld om de ZvH te behandelen. Deze sessie belichtte enkele van die veelbelovende benaderingen.



Dit is wat er gebeurde met de huntingtine-niveaus van met branaplam behandelde kinderen in het SMA-onderzoek. De rode en blauwe lijnen geven de hoeveelheid huntingtine aan die met ongeveer een derde daalt en vervolgens laag blijft.

Foto of beeldvorming: Novartis

Het afval-afvoersysteem van onze cellen herstellen om giftige huntingtine-eiwitklonters te verwijderen

De eerste spreker was Peter Hamley van Samsara Therapeutics. Hij sprak over kleine moleculen die autofagie, een soort afval afvoersysteem in de cellen, stimuleren. Hersencellen kunnen autofagie gebruiken om puin te ruimen, inclusief dat van giftige ziekte-eiwitten zoals mutant huntingtine. Het ontwerpen van medicijnen om de verwijdering van huntingtine te stimuleren is een andere benadering om hersencellen te beschermen. Autofagie is op veel verschillende manieren gekoppeld aan veroudering. Het verbeteren van autofagie met diverse hulpmiddelen kan de levensduur van laboratoriumdieren verlengen en kan worden gebruikt voor de behandeling van aan ouderdom gerelateerde ziekten zoals de ZvH.

Samsara gebruikt een screeningproces om moleculen te zoeken die autofagie stimuleren. Ze testen vervolgens hun 'hits' om te zien of giftige eiwitten efficiënter kunnen worden verwijderd. Met behulp van hun screeningplatform heeft Samsara een paar interessante kandidaten geïdentificeerd die autofagie stimuleren in cellen en bij muizen. Deze moleculen lijken beter te presteren dan eerder ontdekte soortgelijke medicijnen en ze zien er veelbelovend uit in andere modellen van neurodegeneratie, zoals de ziekte van Alzheimer. Door dit werk toe te passen op de ZvH toonde Samsara aan dat hun verbindingen beschermend werken in huntingtoncellen en in vliegen. Hamley hoopt in de nabije toekomst hun beste molecuul te kunnen identificeren en verder te ontwikkelen om zo een kandidaat-geneesmiddel te vinden om te testen in 2022.

Kleine moleculen die het gemuteerde huntingtine verlagen

De volgende spreker was Beth Hoffman van Origami Therapeutics, een bedrijf (met een toepasselijke naam) dat zich richt op het vouwen en misvouwen van eiwitten. Vanwege de extra CAG-herhalingen wijzigt het vouwpatroon van verlengd huntingtine en dat zou de oorzaak kunnen zijn waarom het soms in giftige stukken wordt gehakt. Origami Therapeutics ontwikkelt kleine moleculen om het verwijderen van deze stukjes schadelijk huntingtine te stimuleren. Ze hopen kleine moleculen te vinden die ervoor zorgen dat cellen ofwel het giftige huntingtine-eiwit kwijtraken ofwel de vorm ervan corrigeren en de 3D-structuur stabiliseren om het minder schadelijk te maken.

Het screeningproces van Origami meet de opbouw van het giftig huntingtine-eiwit en de schadelijke effecten die volgens hen worden veroorzaakt door giftige eiwitklonters. Ze richten zich op het identificeren van kleine moleculen die deze problemen verhelpen en bepalen vervolgens de beste dosis en de beste timing om deze af te leveren aan cellen. Sommige van de geïdentificeerde chemische verbindingen kunnen het schadelijke huntingtine in cellen verminderen, terwijl van andere wordt aangenomen dat ze de eiwitstructuur stabiliseren en zo minder schadelijk te maken. Over het algemeen is de strategie van Origami om te bepalen welke verbindingen het nuttigst zijn en vervolgens terug te werken om te begrijpen hoe ze precies inwerken op het huntingtine-eiwit.

Zieke ondersteuningscellen in huntingtonhersen vervangen

De volgende spreker was Steve Goldman, een academicus die strategieën onderzoekt om de ZvH te behandelen door ondersteunende cellen van de hersenen (glia) te vervangen door gezonde cellen zonder huntingtonmutatie. We praten vaak over verlies van neuronen bij de ZvH, maar andere ondersteunende hersencellen worden ook aangetast.

Goldman's onderzoekt of het verlies van glia ook de oorzaak kan zijn van sommige huntingtonsymptomen. Hij en zijn team nemen gliacellen die giftig huntingtine-eiwit produceren, implanteren ze in muizen en voeren vervolgens verschillende experimenten uit om de impact ervan te onderzoeken. De muizen ontwikkelen een verscheidenheid aan symptomen en hersenafwijkingen in vergelijking met controlemuizen.

Hij bestudeert ook in een schaal gekweekte humane cellen, om de verschillen tussen glia die het ZvH-gen tot uitdrukking brengen en glia die dat niet doen, te onderzoeken. Glia met de huntington-mutatie laten veel veranderingen zien in de genen die ze hebben aan- of uitgeschakeld en hersencellen omgeven door ZvH-glia werken niet zo goed. Eén specifiek type glia, astrocyten, vertoont veranderingen in vorm, ontwikkeling en gezondheid wanneer de huntingtonmutatie aanwezig is.

Goldman's onderzoeksteam was geïnteresseerd om uit te zoeken of het implanteren van gezonde gliacellen in een huntingtonmuis de symptomen bij die muis zou kunnen verminderen. Tijdens hun experimenten vertoonden deze muizen enigszins verbeterde gedragssymptomen en ze leefden langer. Het langetermijndoel van het laboratorium is om gliatransplantaties op mensen te testen en Goldman werkt aan het plannen van een fase I/II klinische studie. Zo'n studie zou speciale glia van medische kwaliteit vereisen, een beetje anders dan het soort dat de meeste onderzoekers, ook Goldman, bestuderen. Er is nog werk aan de winkel voordat een studie met mensen mogelijk zou worden. Ook is het nog niet duidelijk hoe de tijdlijn eruit zou zien, maar het is een interessante strategie.

“Naast alle klinische studie in uitvoering voor de ziekte van Huntington, zijn er nog veel onderzoekers die nieuwe en innovatieve manieren ontwikkelen om de ZvH te behandelen. ”

Van spinale musculaire atrofie tot huntingtontherapieën

De laatste spreker van deze sessie was Rajeev Sivasankaran van Novartis. Hij sprak over branaplam, een medicijn dat men via de mond kan innemen om het huntingtineniveau te verlagen. Je kan ook ons vorige HDBuzz-artikel hierover lezen [branaplam en de ZvH](#).

Novartis' interesse in de ZvH vindt zijn oorsprong in onderzoek naar een andere neurodegeneratieve ziekte, spinale musculaire atrofie (SMA), die ernstige spierzwakte bij kinderen veroorzaakt. Net als de ZvH wordt SMA overgeërfd, maar in tegenstelling tot huntington wordt het veroorzaakt door het ontbreken van een eiwit, niet door de aanwezigheid van een giftig eiwit. Om SMA te behandelen ontwikkelde Novartis branaplam, een medicijn dat het ontbrekende eiwit herstelt door gebruik te maken van een truc die splice-modulatie wordt genoemd.

Branaplam stelt cellen in staat een gen in te schakelen, dat de eiwitaanmaak van de ontbrekende functie kan vervangen. Normaal gesproken is dat gen in rust, maar branaplam herstelt de activiteit ervan. Branaplam werd getest bij SMA-patiënten en presteerde over het algemeen goed. Het wordt nog bestudeerd, maar het ziet er tot nu toe goed uit voor SMA-kinderen.

Wat heeft dit met ZvH te maken? Branaplam werkt doordat het de 'splicing' van mRNA kan veranderen. mRNA is een werkkopie, het 'recept' voor een eiwit. Het wordt gegenereerd tijdens het productieproces van het eiwit. Het blijkt dat branaplan het inactieve SMA-noodgen activeert. De manier waarop dit gebeurt kan ook op mRNA voor huntingtine-eiwit worden toegepast. Door een gelukkig toeval bevat het huntington-gen dezelfde SMA-sequentie op een plaats waardoor branaplam de productie van het huntingtine-eiwit *zou kunnen verminderen*. Het forceert de toevoeging van een sequentie die normaal uit het gen zou worden verwijderd. Deze sequentie zegt: "stop de aanmaak van dit eiwit". Vergelijk dit met een boek waar men een ontbrekend hoofdstuk zou aan toevoegen dat zegt "stop met lezen van dit boek".

Maar werkt dit ook echt bij levende wezens? Ja, in ieder geval bij muizen met een humaan gemuteerd huntington-gen. Sivasankaran presenteerde gegevens die aantonen dat het huntingtineniveau 3 weken na behandeling met branaplam daalt en vervolgens terug stijgt.

En natuurlijk is branaplam al getest bij kinderen met SMA! In het onderzoek daalden de huntingtineniveaus van de met branaplam behandelde kinderen met ongeveer een derde en bleven daarna laag. De plannen van Novartis voor een studie met branaplam bij mensen met de ZvH bevinden zich in een vergevorderd stadium, maar er zijn vandaag geen details bekendgemaakt over die studie. Tijdens de V&A liet Sivasankaram doorschemeren dat meer informatie over de studie 'in de komende weken' en 'in de zomer' zal worden bekendgemaakt.

Biomerkers voor huntingtineverlangende programma's.

In de namiddagsessie van vandaag hoorden we van onderzoekers die werken aan biomerkers voor de ZvH. Met biomerkers kunnen wetenschappers de progressie van de ziekte nauwkeurig volgen en kunnen ze zien of huntingtineverlagende behandelingen werken.

Beeldvorming van de hersenen om niveaus gemuteerd huntingtine te detecteren

Daniele Bertoglio beschreef zijn onderzoek naar het meten van schadelijk huntingtine met behulp van niet-invasieve hersenbeeldvorming. Zijn team ontwikkelt geavanceerde beeldvormingshulpmiddelen in de hoop de niveaus van huntingtine-eiwitten in de hersenen van huntingtonpatiënten te kunnen detecteren.



Biomarkers kunnen ZvH-artsen en wetenschappers een helpende hand bieden om te begrijpen hoe de ziekte zich ontwikkelt. Dit kan belangrijk zijn om uit te zoeken welke mogelijke behandelingen het beste zijn voor een bepaalde patiënt op een bepaald tijdstip en hoe goed behandelingen kunnen werken.

Momenteel kunnen we de niveaus van huntingtine in de hersenen indirect meten door te kijken in de cerebrospinale vloeistof (CSF, ruggenmergvocht), die de hersenen omringt - we hebben dit eerder [hier](#) besproken. Het team van Bertoglio werkt aan een strategie die gebruikmaakt van chemische tracers die zich aan het huntingtine-eiwit in de hersenen hechten. Ze zijn licht radioactief en kunnen dus worden gedetecteerd met een machine die iets doet dat positronemissietomografie (PET) wordt genoemd. PET-scanners worden veel gebruikt in medische centra over de hele wereld, hoewel ze nooit gebruikt werden om huntingtineniveaus te meten. Elke nieuwe toepassing van een PET-scanner vereist een nieuw chemisch label dat kan worden geïnjecteerd bij mensen die worden onderzocht.

Bertoglio's team heeft een nieuwe huntingtine-tracer getest bij muizen die behandeld werden met medicijnen die het huntingtinegehalte verlagen. Zoals ze hadden gehoopt produceren deze muizen een lager signaal op de PET-scanner. Het team heeft met behulp van verschillende technieken ook muizen bestudeerd waarbij het huntingtineniveau wordt verlaagd in zowel een klein, beperkt gebied, als ook op grotere schaal. De huntingtine-PET-tracer werkt in beide gevallen, wat suggereert dat deze techniek kan worden gebruikt om beide soorten verlaging te detecteren.

Bertoglio vermeldde tijdens de V&A ook dat zijn team deze nieuwe tracer heeft getest in gedoneerd hersenweefsel van huntingtonpatiënten, waarbij ze vaststelden dat het zich kan binden. Dit is opwindend, omdat het suggereert dat de tracer zou kunnen werken in de hersenen van levende patiënten.

Huntingtine-tracers testen bij mensen

Andrew Wood sprak vervolgens over nog meer beeldvormende moleculen die ons kunnen helpen meten hoe toxisch huntingtine-eiwit zich ophoopt in de hersenen. Zijn groep voert de iMagemHTT-studie uit, een klinische studie van de huntingtine-tracer die in de vorige

lezing werd besproken. Ze doen gelijktijdige bloedafname en PET/MRI-beeldvorming om te begrijpen hoe de tracer het huntingtine volgt en door het lichaam wordt verwerkt.

Wood heeft bij mensen zorgvuldig verschillende doses van twee huntingtine-tracers bestudeerd en de tijd dat deze in het lichaam en de hersenen aanwezig blijven. Ze zijn verder gegaan met de tracer die hem het beste en veiligste lijkt. Wood presenteerde voorlopige gegevens van drie deelnemers aan een fase I-onderzoek, inclusief gegevens over veiligheid van de tracer en hoe deze na verloop van tijd wordt afgebroken. Tot nu toe ziet alles er goed uit. Ze zullen nog nieuwe deelnemers toevoegen aan het onderzoek.

De studie zal in de loop van het volgende jaar verdergaan en deelnemers met en zonder de ZvH zullen de tracer ontvangen en beeldvorming en bloedonderzoek ondergaan. Indien succesvol kan het misschien in de toekomst bij onderzoeken worden gebruikt om huntingtineverlaging in de hersenen te meten. Op de achtergrond werkt de groep van Wood ook samen met het CHDI aan het testen van de eigenschappen van enkele andere kandidaat-tracers, als back-up.

Omdat de huntingtineniveaus in het ruggenmergvocht mogelijk niet de niveaus in de hersenen weerspiegelen, heeft een tracer een opwindend potentieel als nuttig alternatief voor het volgen van de huntingtonprogressie of de efficiëntie van therapieën. Wood hoopt dat de topkandidaat ergens in 2022 de kliniek zal bereiken.

ZvH-biomerkers beoordelen in een niet-humaan primatenmodel met de ZvH

Jodi McBride sprak vervolgens over haar onderzoek naar biomerkers in niet-humane primate modellen van de ZvH. Meestal gebeurt huntington-gerelateerd onderzoek bij primaten met gezonde apen. Het heeft tot doel inzicht te krijgen in de manier waarop medicijnen kunnen worden afgeleverd in grote hersenen. McBride heeft een nieuw model van de ZvH ontwikkeld waarin een virus het huntington-gen aan de hersenen aflevert. Dit leidt tot de opbouw van gemuteerd huntingtine bij apen. Deze apen hebben problemen met hun werkgeheugen en met bewegingstaken die enigszins lijken op huntingtonsymptomen, evenals veranderingen in de hersenen die vergelijkbaar zijn met de menselijke vorm van de ziekte.

Het team van McBride werkt verder aan onderzoek naar beeldvormings- en visualisatiemethoden, o.a. van Bertoglio en Wood, om aan te tonen dat deze ZvH-apen een nuttig model kunnen zijn voor het bestuderen van huntingtonbiomerkers.

“Met biomerkers kunnen wetenschappers de progressie van de ZvH nauwkeurig volgen en nagaan of huntingtineverlagende behandelingen werken”

Innovatie in hersenbeeldvorming om de huntingtonvoortgang te volgen en nieuwe biomerkers te definiëren.

Derek Jones sprak vervolgens over nieuwe MRI-technologieën die niet-invasieve beeldvorming van de hersenen mogelijk maakt en die wellicht meer geschikt zijn om de voortgang van de ziekte en de impact daarvan op verschillende biomerkers te volgen. Jones benadrukte het potentieel van medische beeldvorming om te begrijpen hoe neurodegeneratieve ziekten werken en hoe ze te behandelen. Zelfs met zeer vroeg uitgevoerde MRI-onderzoeken werden veranderingen in de hersenstructuur van de huntingtonpatiënten waargenomen en ze gaven ons aanwijzingen over de impact van de ziekte op die patiënten.

Jones benadrukt echter dat interpreteren van beeldgegevens en uitvoeren van goede metingen een grote uitdaging is. Allerhande veranderingen in de hersenen kunnen er allemaal hetzelfde uitzien als we naar de MRI-gegevens ervan kijken. Weten wat we juist zien is erg belangrijk voor huntingtonwetenschappers. Grotere en veel krachtigere MRI-machines, die men meer en meer terug vindt in ziekenhuizen, zullen helpen om deze verschillen gemakkelijker op te sporen. Deze nieuwe machines laten ons ook delen van de hersenen zien die voorheen moeilijk in beeld te brengen waren, zoals het striatum, dat belangrijk is bij de ZvH.

Het laboratorium van Jones ontwerpt ook nieuwe experimentele methoden voor beeldvorming van de hersenen. Artsen en klinici kunnen zo een maximum aan informatie uit MRI-onderzoek halen en daarbij elk mogelijk detail van de hersenstructuur zien. Deze nieuwe methoden brengen complexe wiskunde met zich mee! We hebben geluk dat bekwame wiskundigen aan dit onderzoek meewerken. Met behulp van deze geavanceerde technieken kan het laboratorium van Jones zeer subtiele verschillen in de hersenstructuur zien bij gendragers die nog geen symptomen vertonen.

Jones wil ook de aandacht vestigen op HDClarity, dat ruggenmergvocht-stalen van huntingtonpatiënten van over de hele wereld standaardiseert. Hij past dezelfde principes toe op beeldtechnologie in een project genaamd ImageClarity.

De zoektocht naar nieuwe ruggenmergvocht-biomerkers voor de ZvH

Niels Skotte is de laatste spreker vandaag. Hij spreekt over zijn onderzoek naar de niveaus van verschillende eiwitten in het ruggenmergvocht en bloed van mensen met huntington. Skotte is op zoek naar nieuwe biomerkers die de ZvH-progressie bij patiënten kunnen volgen.

Met slechts kleine hoeveelheden bloed of ruggenmergvocht kunnen Skotte en collega's eiwitten identificeren in stalen van mensen in zeer verschillende stadia van de ziekte. Skotte en collega's vinden significante eiwitveranderingen in zowel ruggenmergvocht als in bloed wanneer ze controlemonsters van symptomatische en presymptomatische ZvH-gendragers vergelijken.

Skotte ziet een goede correlatie met een eiwit genaamd NfL dat al eerder werd geïdentificeerd. NfL-niveaus nemen toe naarmate de ziekte vordert. NfL wordt al gebruikt als biomarker in klinische onderzoeken voor de ZvH. Een ander eiwit dat Skotte volgt heet PENK en dat neemt af na verloop van de tijd, naarmate de ziekte vordert. Skotte en collega's blijven deze nieuwe potentiële biomarkers evalueren om te valideren hoe ze het ziektebeeld weergeven.

Tot de volgende keer...

En daarmee zijn de lezingen voor vandaag afgerond! Morgen zijn we terug voor de laatste presentatiedag.

Rachel, Ed en Jeff hebben geen conflicten te verklaren. Leora werkt voor de Huntington's Disease Society of America, die een geheimhoudingsovereenkomst heeft met Novartis, die in dit artikel wordt genoemd. Leora heeft niet bijgedragen aan het gedeelte over Novartis. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

GLOSSARIUM

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve dysfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

huntingtine-eiwit Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen
therapieën behandelingen

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

NfL biomarker van gezondheid van hersencellen

© 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](https://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 16 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/305>