

Het giftige huntingtine eiwit 'zien' in mensen met de ZvH.

Met een nieuw experiment kunnen we gevaarlijke eiwitklonten in de hersenen van mensen met de Ziekte van Huntington 'zien'. Door de eiwitklontering te volgen kunnen we bestuderen hoe de ZvH verloopt of hoe behandelingen de ziekte kunnen afremmen.



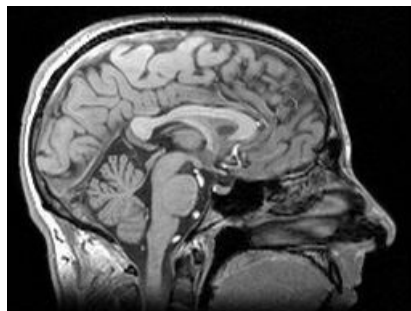
Geschreven door [Dr Rachel Harding](#) 11 januari 2022

Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#) Vertaald door [Patrick van der Wel](#)
Origineel gepubliceerd op 7 december 2021

Wetenschappers hebben een methode ontwikkeld die het mogelijk maakt om de giftige klonten van het huntingtine eiwit met speciale scanners te 'zien'. Mensen met de ziekte van Huntington (ZvH) maken een giftige vorm van het huntingtine eiwit dat klonten vormt in de cellen van hun lichaam, die zich ophopen tijdens het verloop van de ziekte. Bijhouden van hoe deze klonten worden gevormd na verloop van tijd in mensen met de ZvH, of hoe ze veranderen wanneer deze mensen verschillende behandelingen ondergaan, zou ons kunnen helpen om beter te begrijpen hoe de ziekte zich ontwikkelt en welke medicijnen het beste helpen.

Wat zijn deze eiwitklonten?

We hebben allemaal twee kopietjes van het huntingtine-gen, maar bij mensen met de ZvH bevat één van die kopietjes een soort van mutatie waarbij een zichzelf herhalend DNA patroon wordt verlengd. De mutatie vindt plaats in een deel van het huntingtine-gen DNA waar de letters 'C', 'A', en 'G' steeds herhaald worden. Als je geen risico voor de ZvH hebt, dan heb je minder dan ca. 35 van die CAG herhalingen in je huntingtine-gen, maar mensen die de ZvH krijgen hebben meer dan 35 van die CAG herhalingen in één van hun twee huntingtine genen.



Huntingtine-eiwitmoleculen met te veel glutamine aminozuren gedragen zich niet normaal en kunnen eiwitklonten vormen die zich met verloop van tijd opbouwen in de hersenen van

patiënten. Maar deze klonten zijn niet zichtbaar in de meeste soorten hersenscans zoals bijvoorbeeld MRI-scans.

Het huntingtine gen is het recept dat jouw cellen gebruiken om het huntingtine-eiwit te maken. Een verandering in dit recept leidt ertoe dat ook de eiwitten die je lichaam ermee maakt veranderd zijn. Eiwitten bestaan uit lange reeksen chemische stoffen die aminozuren worden genoemd. De precieze reeks van aminozuren wordt bepaald door de instructies die in ons DNA zitten. De DNA letters 'CAG' staan in zo'n recept voor het aminozuur glutamine. Dit betekent dat een verlenging van het aantal CAG herhalingen in het DNA ertoe leidt dat het huntingtine-eiwit meer van die zich herhalende glutamine aminozuren zal hebben. Huntingtine-eiwitten met te veel glutamine aminozuren functioneren niet zoals het hoort en kunnen giftige eiwit klonten vormen.

We weten al een lange tijd van het bestaan van deze klonten en we kunnen ze zien in de hersenen van mensen met de ZvH, als je met een microscoop kijkt. Maar het detecteren van deze klonten in levende patiënten is nog steeds een uitdaging. Het grootste deel van onze kennis komt van de analyse van post-mortem hersenweefsel van proefdiermodellen van de ZvH of patiënten die zo welwillend zijn geweest om hun hersenen te doneren voor wetenschappelijk onderzoek.

Waarom willen we deze vervelende klonten zien?

Wetenschappers uit laboratoria in het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Italië, Zweden en de Verenigde Staten hebben een moleculair instrument bedacht waarmee we deze klonten kunnen 'zien' in levende dieren, en hopelijk binnenkort ook huntingtonpatiënten. Dit zijn moleculen die binden aan de huntingtine eiwitklonten en zijn voorzien van chemische versieringen, ook wel radiolabels genoemd, zodat ze oplichten als je ernaar kijkt met een PET (positronemissietomografie) scan.

Zo'n molecuul staat bekend als een PET-tracer en wordt gebruikt voor veel medische en diagnostische toepassingen waarbij dokters en onderzoekers bepaalde delen van je lichaam scannen. Verschillende soorten tracers kunnen worden ingeslikt, geïnjecteerd of ingeademd afhankelijk van welk deel van je lichaam wordt bekeken. Zodra patiënten de PET tracer in hun lichaam hebben dan worden ze gescand, en een deel van het lichaam dat wordt bekeken zal oplichten als de PET tracer daar aanwezig is. Dat komt doordat de tracer licht radioactief is. Vergelijkbare moleculen zijn ontwikkeld voor andere ziekten, zoals bijvoorbeeld een tracer genaamd "Pittsburgh compound B", die gebruikt wordt om te kijken naar soortgelijke eiwitklonten bij mensen met de ziekte van Alzheimer.

Er zijn meerdere redenen waarom het een aantrekkelijk idee is om PET tracers te maken waarmee onderzoekers de giftige huntingtine eiwitklonten kunnen zien. Ten eerste kan een PET-scan worden gedaan op patiënten op meerdere tijdstippen in hun leven zodat we kunnen volgen hoe de klonten zich met verloop van tijd ophopen tijdens het verloop van de

ZvH. Veel van onze huidige methoden om te kijken naar huntingtine klonten in de hersenen van patiënten kunnen pas aan het einde van de ziekte worden gedaan, met post-mortem weefsel.

Ten tweede zijn PET-scans niet-invasieve procedures en maken ze het mogelijk om direct in de hersenen te kijken terwijl meer invasieve procedures zoals het meten van huntingtine eiwit in het ruggenmerg alleen een indirecte indicatie is van wat er de hersenen gebeurt. Ten derde worden de eiwitklonten gevormd van de giftige vorm van het huntingtine eiwit zodat zulke PET-scans onderzoekers in staat kunnen stellen om specifiek veranderingen in deze giftige eiwitvorm te meten. Dit is anders dan de meeste methoden die huntingtine meten en analyseren in ruggenmerg of bloed, omdat men dan vaak alle verschillende vormen van het eiwit meet, inclusief ook de hoeveelheid gezond huntingtine eiwit.

Ontwikkeling van de eerste huntingtine PET tracer

Afgelopen augustus was een eerste versie van dit meetinstrument gepubliceerd, genaamd CHDI-180R. Dit was de eerste keer dat een PET tracer werd gemaakt voor het huntingtine eiwit! Een team geleid door Celia Dominguez van de CHDI Foundation liet zien dat het molecuul CHDI-180R de giftige eiwitklonten heel sterk kon binden in een reageerbuis-experiment. Ze gebruikten CHDI-180R ook om te laten zien waar de klonten giftig huntingtine waren in hersenmonsters van muismodellen van de ZvH. In de muizen met de huntingtonmutatie waren klonten van het giftige eiwit te zien in meerdere delen van de hersenen waarvan ook bekend is dat ze worden aangetast door de ZvH. In muizen zonder de mutatie waren deze klonten niet te zien, ondanks het feit dat die muizen ook waren geïnjecteerd met hetzelfde molecuul CHDI-180R. Tenslotte lieten de wetenschappers zien dat CHDI-180R goed in de hersenen verspreid werd en ook veilig was zonder neveneffecten in zowel apen als ratten.



Voor muizen zonder ZvH (boven) zien we geen delen van de hersenen oplichten, zelfs als ze ouder worden. Maar in Huntington muismodellen (onder) waren wetenschappers in staat om te volgen hoe klonten zich opbouwen in de muizenhersenen. Toen deze huntingtonmuizen ouder werden zagen ze meer en meer hersengedeelten oplichten, met behulp van een nieuwe PET-scan tracer molecuul.

Foto of beeldvorming: Bertoglio et al (2021) Eur J Nucl Med Mol Imaging

Verdere verfijning van dit meetinstrument

De ontwikkeling van PET-tracers vereist vaak meerdere pogingen voordat een optimaal molecuul gevonden is. Daarom is dezelfde internationale groep onderzoekers bezig met de ontwikkeling van andere versies van deze tracer zodat ze meerdere reserve opties hebben. Deze (hopelijk) nieuwe en verbeterde versies van dit moleculaire meetinstrument worden getest om te kijken hoe ze binnen de hersenen van geteste proefdieren verspreid worden.

Andere ziekten zoals de ziekte van Alzheimer hebben ook eiwitklonten die groeien in zenuwcellen, maar deze bevatten dan andere potentieel giftige eiwitten, zoals bèta-amyloïde. De wetenschappers zijn ook aan het kijken in hoeverre de nieuwe PET tracers specifiek zijn voor huntingtine klonten die in huntingtonpatiënten gevormd worden, vergeleken met andere eiwitklonten, zoals die van patiënten met de ziekte van Alzheimer. Tot nu toe zijn de resultaten bemoedigend, en dus zijn de onderzoekers enthousiast om te beginnen met het testen van de tracers in mensen.

En wat nu?

Een klinische proef genaamd iMagemHTT van het Universitaire Ziekenhuis Leuven in België is bezig om de huntingtine tracer in mensen te bestuderen. Deze proef zal PET en MRI beeldvorming gebruiken om te zien hoe de PET tracer huntingtine in hersenen detecteert. We hebben het eerder al gehad over bemoedigende voorlopige resultaten van de [fase I klinische studie van deze tracer](#) zoals besproken op het virtuele CHDI congres van eerder dit jaar. Tot nu toe zijn de uitkomsten bemoedigend, dus gaan ze door met het toevoegen van deelnemers aan deze studie.

De hoeveelheid huntingtine klonten in de hersenen van mensen met de ZvH is een goede biomarker van de voortgang van de ziekte. Biomarkers zijn objectieve meetwaarden die wetenschappers en artsen gebruiken om de voortgang van de ZvH te bepalen, wat van belang kan zijn bij het evalueren van de beste behandelmethode. Bovendien helpt het om te bepalen of behandelingen überhaupt goed werken. Het is mogelijk dat huntingtonpatiënten in de toekomst met PET-scans worden gecontroleerd met dit soort tracer moleculen.

Als de PET tracers werken zoals de wetenschappers hopen, dan zouden ze ook gebruikt kunnen worden bij het volgen van huntingtineverlaging in de hersenen tijdens toekomstige klinische proeven. Ondanks enkele tegenvallers is huntingtine verlagen nog steeds een veelbelovende strategie voor de behandeling van de ZvH. Deze aanpak wordt nagestreefd door Novartis, PTC Therapeutics, Wave en Uniqure, die allemaal met klinische proeven bezig zijn. Onafhankelijk van wat er gebeurt met huntingtineverlaging geeft dit spannende nieuwe PET-meetinstrument wetenschappers de mogelijkheid – voor het eerst ooit – om het gemuteerde huntingtine-eiwit door de gehele hersenen van levende ZvH patiënten te volgen, wat een enorme stap voorwaarts is.

We kijken ernaar uit om jullie binnenkort meer updates over dit onderwerp te kunnen geven!

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

GLOSSARIUM

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

biomarker Elke test van welke aard dan ook - inclusief bloedtesten, denktesten en hersenscans - die de progressie van een ziekte zoals de ZvH kan meten of voorspellen. Biomarkers kunnen klinische onderzoeken met nieuwe medicijnen sneller en betrouwbaarder maken.

aminozuur de bouwstenen van eiwitten

glutamine De aminozuurbouwsteen die te vaak wordt herhaald aan het begin van het gemuteerde huntingtine eiwit

© 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/314>