

Een subtiel signaal: Hoe een klein eiwit het HD-onderzoek kan transformeren

Een 14-jarige studie toont aan dat NfL-niveaus bij mensen met het HD-gen de ziekte al jaren vóór symptomen kunnen signaleren. Dit langstlopende onderzoek tot nu toe bevestigt NfL als een krachtig hulpmiddel voor HD-onderzoek.

Geschreven door Dr Tamara Maiuri | 26 maart 2025 | Bewerkt door Dr Sarah Hernandez
Vertaald door Kasper Veen van der Zwaan | Origineel gepubliceerd op 13 maart 2025

Een nieuwe studie vergroot ons vertrouwen in neurofilament light (NfL), een eiwit dat vrijkomt uit beschadigde hersencellen. Dit eiwit kan mogelijk dienen als een vroeg waarschuwingssignaal voor de voortgang van de ziekte van Huntington (ZvH). Het blijkt namelijk al jaren voordat de eerste symptomen optreden in het bloed te verschijnen. Het meten van NfL-niveaus kan ZvH-onderzoek revolutioneren, door te helpen voorspellen wanneer symptomen beginnen, klinische onderzoeken beter te plannen en mogelijk eerder in te grijpen met behandelingen.

De stille fase doorbreken

Een van de lastigste aspecten van de ZvH is de lange “stille fase”. Dit is de periode – van soms tientallen jaren – waarin iemand het mutante Huntington-gen draagt, maar nog geen symptomen ervaart. Meestal merken mensen pas na hun dertigste of veertigste levensjaar veranderingen op, maar ondertussen heeft de ziekte de hersenen al jarenlang ongemerkt aangetast.



Biomarkers vinden die de voortgang van Huntington volgen, vooral in vroege stadia vóór zichtbare symptomen, kan een doorbraak zijn om medicijnen te ontwikkelen die de ZvH zo vroeg mogelijk behandelen.

Wetenschappers denken dat een vroege behandeling – lang voordat de symptomen beginnen – de beste kans biedt om de ZvH te vertragen of zelfs te stoppen. Maar hoe kunnen we vroeg ingrijpen als we niet weten wanneer iemand symptomen zal ontwikkelen? Wat als er een manier was om de allereerste signalen van de ZvH op te vangen, voordat de ziekte zichtbaar wordt? Dat is al lange tijd een van de belangrijkste doelen van Huntington-onderzoek. Er is steeds meer bewijs dat het eiwit NfL ons hierin kan helpen.

Wat is NfL?

NfL is geen nieuw ontdekt eiwit; het is altijd al in onze hersenen aanwezig geweest. Wanneer hersencellen beschadigd raken of onder stress staan, laten ze kleine hoeveelheden NfL los. Zie het als een waarschuwingssignaal – een subtiel alarm dat afgaat in de hersenen, een teken dat er iets mis is. Hoe meer schade er is, hoe sterker dat signaal wordt.

Wetenschappers kunnen NfL meten via een eenvoudige bloedtest. Dit maakt het een makkelijke en niet-invasieve methode om een kijkje in de hersenen te nemen. Klinische onderzoeken naar nieuwe Huntington-medicijnen gebruiken NfL nu al om te meten hoe goed behandelingen werken. Maar wat als NfL ons nog meer kan vertellen? Bijvoorbeeld wie binnenkort symptomen zal krijgen of hoe snel de ZvH vordert? Dat is precies wat in deze nieuwe studie werd onderzocht.

Een studie met langdurige waarde

“Denk aan een sirene in de verte. Hoe dichterbij die komt, hoe luider en sneller het klinkt. Zo lijkt NfL zich te gedragen bij de ZvH – het geeft ons een vroege waarschuwing over wat eraan komt en hoe snel het nadert. ”

Deze studie volgde mensen met de ZvH gedurende 14 jaar – een periode waarin zowel Instagram populair werd en de hoge taille jeans trend terugkeerde. In 2009 meldden vrijwilligers met en zonder het mutant Huntington-gen zich aan voor de Cambridge Huntington's Sleep Study. Het oorspronkelijke doel was om slaappatronen te onderzoeken, maar deelnemers gaven ook bloedmonsters en deden tests om hun denk- en bewegingsvaardigheden te meten.

Nu, jaren later, zijn die zorgvuldig bewaarde bloedmonsters een schat aan informatie geworden. De onderzoekers vroegen toestemming om de oude bloedmonsters op NfL-niveaus te testen, en 21 mensen met het mutante Huntington-gen en 14 zonder het gen stemden toe. Dit soort lange termijn onderzoeken zijn ontzettend waardevol, omdat ze blijven bijdragen aan het Huntington-onderzoek, zelfs jaren later.

Waarschuwingssignalen in het bloed

Aan het begin van de studie had niemand met het mutant Huntington-gen symptomen. Maar na verloop van tijd begonnen sommige deelnemers subtiele vroege signalen van de

ZvH te vertonen, zoals kleine veranderingen in beweging of denkvermogen, gemeten met een gestandaardiseerde schaal.

Toen onderzoekers de NfL-niveaus in het bloed vergeleken, ontdekten ze iets bijzonders. Mensen die later symptomen ontwikkelden, hadden al jaren eerder verhoogde NfL-niveaus – soms wel 10 jaar voordat de eerste klachten optraden. Dit komt overeen met een andere recente studie die ook een vroege stijging in NfL vond. Nog interessanter was dat de snelheid waarmee NfL-niveaus toenamen, overeenkwam met hoe ernstig de symptomen werden. Het ging niet alleen om hogere NfL-waarden, maar ook om hoe snel die waarden stegen. Denk aan een sirene in de verte. Hoe dichterbij die komt, hoe luider en sneller het klinkt. Zo lijkt NfL zich te gedragen bij de ZvH – het geeft ons een vroege waarschuwing over wat eraan komt en hoe snel het nadert.

Een blik op de toekomst



Biomarkers zoals NfL, die ziekteprogressie volgen, helpen bij efficiëntere Huntington-onderzoeken. Dit kan leiden tot minder deelnemers en kortere studies, waardoor potentiële behandelingen sneller beschikbaar komen.

Als wetenschappers deze bevindingen in grotere studies kunnen bevestigen, zou dat een doorbraak betekenen voor mensen met de ZvH. Stel je voor dat een eenvoudige bloedtest kan voorspellen of symptomen binnen tien jaar beginnen en hoe snel de ziekte zal vorderen. Dit soort kennis kan enorm waardevol zijn.

Voor sommige mensen kan het helpen bij belangrijke keuzes over gezin, werk of financiën. Anderen kiezen er misschien voor om die informatie niet te kennen en gewoon hun leven te blijven leiden zoals ze dat altijd deden. Beide keuzes zijn even begrijpelijk. Het belangrijkste is dat mensen zelf de keuze krijgen of ze deze informatie willen.

Klinische onderzoeken verbeteren

NfL kan ook één van de grootste uitdagingen bij klinische Huntington-onderzoeken oplossen: de grote verschillen in ziekteprogressie tussen personen. Op dit moment worden deelnemers vergeleken met het gemiddelde ziekteverloop, maar niet iedereen volgt dat

patroon. Als iemand van nature sneller achteruitgaat, kan het lijken alsof een medicijn niet werkt, terwijl het eigenlijk de achteruitgang vertraagt.

Met NfL kunnen onderzoekers klinische onderzoeken preciezer afstemmen, door de mensen te selecteren die waarschijnlijk sneller symptomen ontwikkelen en te kijken of een medicijn de stijging van NfL afremt. Dit kan onderzoeken sneller, kleiner en betrouwbaarder maken, zodat nieuwe behandelingen eerder beschikbaar worden.

“Met NfL kunnen onderzoekers klinische onderzoeken beter afstemmen, door de mensen te selecteren die waarschijnlijk sneller symptomen ontwikkelen en te kijken of een medicijn de stijging van NfL afremt. Dit kan onderzoeken sneller, kleiner en betrouwbaarder maken, zodat nieuwe behandelingen eerder beschikbaar komen. ”

Wat nu?

Zoals bij een goede detective zijn er nog een paar ontbrekende puzzelstukjes. Omdat deze studie oude bloedmonsters uit een ander onderzoek gebruikte, waren niet op alle meetmomenten monsters van elke deelnemer beschikbaar — dat is nu eenmaal hoe het soms loopt! Dit is een beperking van de studie, en de onderzoekers erkennen dat grotere studies met consistente dataverzameling nodig zijn om de resultaten te bevestigen.

Toch is deze studie een spannende eerste stap in het gebruik van NfL als hulpmiddel om de ZvH beter te volgen, nieuwe behandelingen te testen en – misschien ooit – mensen met het mutante Huntington-gen een duidelijker beeld te geven van wat hen te wachten staat. De vroege signalen van de ZvH zijn misschien zwak, maar dankzij NfL beginnen we ze steeds beter te horen.

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

GLOSSARIUM

NfL biomarker van gezondheid van hersencellen