

Hoogtepunten van de bijeenkomst van het Europese netwerk voor de ziekte van Huntington (EHDN), 3-5 september 2010 in Praag, Tsjechië

De video met het avondnieuws van het congres is te zien op: <http://www.euro-hd.net/html/disease/specials/prague10>

Avondnieuws met Charles Sabine

De verslaggevers zijn Jeffrey Carroll en Edward Wild met Charles Sabine als de presentator.

De hoogtepunten van het EHDN congres werden gepresenteerd in de Engelse lekttaal. Alles wat niet begrijpbaar was voor de presentator Charles werd aangegeven door middel van het rinkelen van een belletje gedurende de uitzending (zie de video).

Doel van dit congres

EHDN is een unieke organisatie, niet alleen voor de ziekte van Huntington (ZvH), maar voor elk andere ziekte. Het zoeken naar therapieën voor de ZvH is erg moeilijk. Om vooruit te komen, zullen wetenschappers moeten samenwerken, elkaar helpen en gegevens moeten delen met elkaar. Het EHDN congres representeert honderden wetenschappers en professionals vanuit heel Europa en over de wereld die samenkomen om samen te werken in onderzoeken die niet kunnen worden uitgevoerd in afzonderlijke instellingen. Een bijeenkomst zoals deze is bedoeld om gegevens en ideeën te delen en tijd door te brengen met de patiënten en hun familie die op dit congres zijn. Verder laten we weten dat er ontwikkelingen gaande zijn en het herinnert de wetenschappers, klinici en zorgverleners eraan waarvoor we ons inzetten in de strijd tegen de ZvH.

Een samenvatting van de 'hot topics'

Hierin worden meerdere debatten gehouden over verschillende belangrijke standpunten die actueel zijn.

Zijn er ZvH patiënten met minder dan 36 CAG repeats?

Joseph Jankovic: beschreef een patiënt met de symptomen van de ZvH in aanwezigheid van 29 CAGs (wat normaal geen symptomen van ZvH geeft), ook zijn er meer gevallen gerapporteerd in de literatuur. Ongeveer 5% van de algemene populatie heeft intermediate (27-36 CAGs) allelen, die niet zelf de ZvH zullen ontwikkelen, maar die wel mogelijk een verlengde CAG repeat kunnen doorgeven aan het nageslacht. Deze mensen met intermediate allelen vertonen wel een gemoedstoestand verandering. Het is belangrijk om

te onderzoeken of deze verandering in gemoedstoestand samenhangt met de verlenging van CAGs.

Arvid Heiberg: gaf aan dat er ook kopieën van fenotypes bestaan, wat betekent dat de patiënt wel de symptomen vertoont zoals bij de ZvH, maar die niet het gemuteerde huntingtin gen bezit dat de oorzaak is van de ZvH. Het kan een toevalligheid zijn dat 5% van de algemene populatie intermediate allelen bezitten, en ook 5% van de Huntington patiënten de ZvH symptomen vertonen in afwezigheid van het verlengde huntingtin gen. Dit betekent niet dat die intermediate allelen ook meteen de oorzaak zijn van de ZvH symptomen in deze groep patiënten zonder verlengde huntingtin gen. Meer onderzoek is nodig om uit te zoeken wat er aan de hand is bij deze kleine populatie van patiënten met symptomen van de ZvH zonder het gemuteerde huntingtin gen te hebben, de zogenaamde fenotype-kopieerders.

Zijn we in staat te meten in hoeverre de ziekte verandert in klinische studies?

Karl Kiebertz: de onderzoeksschalen die momenteel gebruikt worden zijn adequaat genoeg om klinische studies nu uit te voeren, maar dr. Kiebertz stimuleert wel de ontwikkelingen van nieuwe en meer gevoelige (betere) beoordelingsschalen. De Total Functional Capacity (TFC) score wordt gebruikt in klinische studies, waarbij de score per jaar afneemt met 1.0 in ZvH patiënten. Echter, deze score is niet geschikt voor mensen met lichte of zonder duidelijke symptomen van ZvH. Dit is erg belangrijk en nodig voor klinische studies die de ZvH willen voorkomen in plaats van de symptomen te behandelen, en dus kan de TFC niet voor deze soort studies worden gebruikt.

Daniel van Kammen: we zijn niet klaar voor het uitvoeren van klinische studies die ziekte-veranderingen moeten meten. Ziekte-veranderingsstudies zijn de heilige graal in de ontwikkeling van ZvH medicijnen. Ziekte-verandering houdt in dat je het proces van de ziekte verandert, je vertraagt of stopt het ziekteproces, en is dus niet alleen een bestrijding van de symptomen. Er zijn een aantal manieren om deze studies te doen. De FDA (medicijn registratie bureau) in de Verenigde Staten geeft de voorkeur aan een verlate-start ontwerp, waarbij een groep mensen een placebo (nepmedicijn) krijgen in het begin, en na een bepaalde periode wel het medicijn krijgen om te testen. De FDA is hier blij mee en alle patiënten die meedoen aan deze klinische studies krijgen vanaf een bepaald tijdstip de behandeling.

Verzorging thuis of opname in een zorginstituut?

Een rollenspel tussen Sheila Simpson en Stephen Smith dat voornamelijk gebaseerd is op de Britse situatie (verslag ervan staat in het Kontaktblad 4 van 2010).

Genetische consultatie: wat te vertellen en wanneer?

Marina Frontali: huidige protocollen voor genetisch advies (genetische consultatie) zullen moeten worden aangepast met nieuw vergaarde kennis van de ZvH zoals het initiële verlies van hersencellen zonder duidelijke symptomen, het risico van intermediate allelen en de invloed van de lengte van CAG repeats. Een paar vragen zijn gesteld naar aanleiding van haar presentatie zoals de ethische kwestie van het testen van minderjarige kinderen. We kwamen niet tot een algehele oplossing, en we zullen mogelijk in de toekomst hiervan meer te horen krijgen.

Presentaties van een paar geselecteerde werkgroepen

Werkgroepen vormen het 'levensbloed' van EHDN, elke werkgroep bestaat uit professionals die 1 specifiek probleem in de ZvH wil oplossen. Ze komen gedurende het hele jaar regelmatig bijeen om af te spreken wat er zou moeten worden gedaan, en onderzoeken worden gepland en uitgevoerd met steun van EHDN.

Werkgroep: vergevorderde ZvH

Sophie Duport: het is moeilijk voor de multidisciplinair kliniek om patiënten in een vergevorderde stadium te bereiken, terwijl gespecialiseerde zorg deze groep patiënten echt kan helpen. Een multidisciplinair kliniek houdt in dat experts vanuit verschillende zorgspecialisaties zoals neurologen, psychiaters, ergotherapeuten, fysiotherapeuten, logopedisten enz. op 1 locatie zitten om de beste zorg te verlenen aan de patiënt. Het is niet geheel bekend hoe de vergevorderde patiënt in Europa wordt verzorgd, vandaar dat er een enquête is gehouden om dit te achterhalen om de zorg te verbeteren. Ook zal in het grote EHDN Registratie project specifieke vragen worden toegevoegd voor deze groep patiënten.

Werkgroep: biologische veranderaars (modifiers) en bescherming van neuronen

Christian Néri: door het begrijpen van biologische netwerken is het mogelijk om de probleemveroorzakers bij de ZvH te achterhalen. Een biologisch netwerk is net een metrokaart, waar je ziet hoe de genen en eiwitten met elkaar in verbinding staan. Het is gecompliceerder dan 1 metrokaart, want elke celtype heeft zijn eigen metrokaart dat ook verschilt in verschillende diersoorten, die worden bestudeerd door wetenschappers. Een groep wetenschappers werkt samen op dit onderwerp en hebben elk hun 'metrokaart' gedeeld met elkaar, en ze willen hieruit 1 grote kaart samenstellen met alle veranderingen die ontstaan bij de ZvH. Het is eigenlijk een grote computer database, Biogemix-HD

genaamd, die onderzoekers kan helpen om de belangrijkste aanknopingspunten tussen netwerken te achterhalen voor het vinden van nieuwe drug targets (aangrijpingspunten in de cel waarop medicijnen werken).

Werkgroep: omgevingsveranderaars

Martin Delatycki en Monica Busse-Morris: deze werkgroep doet bijna hetzelfde als de vorige werkgroep, maar kijkt naar factoren van buiten het lichaam die het ziekteproces mogelijk kunnen beïnvloeden. Patiënten en familieleden willen graag advies over wat zij kunnen doen om hun hersenen zolang mogelijk gezond te houden. Heeft roken invloed? Helpt meer beweging? Of is het ook goed om een hele dag in bed te blijven liggen? Wetenschappelijke studies waarbij veel patiënten nodig zijn, zijn nodig om te kunnen bewijzen wat goed en wat slecht is voor de hersenen. Het EHDN kan hierbij helpen door haar grote verzameling aan patiëntengegevens (geheel anoniem). Wetenschappelijke gegevens laten zien dat passiviteit gedurende een lange tijd, zoals bijvoorbeeld in bed blijven liggen, mogelijk slecht is voor de hersenen van ZvH patiënten. De werkgroep is ook bezig om andere grote studies op te zetten om te kijken welke externe factoren het ziekteproces kunnen vertragen.

Werkgroep: bescherming van hersencellen

Joaquim Ferreira en Ralf Reilmann: deze werkgroep onderneemt activiteiten om grote klinische studies naar ziekte-veranderaars voor te bereiden. Deze klinische studies zijn erg duur en nemen een aantal jaren in beslag. Daarom is het van groot belang om deze studies van tevoren goed voor te bereiden. Deze werkgroep werkt samen met experts en farmaceutische bedrijven om ervoor te zorgen dat we mogelijke medicijnen kunnen testen wanneer ze gevonden zijn.

Werkgroep: standaard van zorg

Sheila Simpson en Daniela Rae: de ZvH is te behandelen, er zijn al een heleboel dingen die op dit moment kunnen worden gedaan aan de symptomen en om de kwaliteit van leven te verhogen. Deze werkgroep heeft een protocol samengesteld voor de zorg rondom de patiënt zoals spraaktherapie, tandheelkundige verzorging, voeding en complementaire therapievormen. Dit protocol zal binnenkort worden verspreid door heel Europa.

Werkgroep: jong volwassenen

Michael Orth en Ruth Sands: deze werkgroep is nieuw en bestaat pas een jaar. Het doel van deze werkgroep is om de behoeftes van jong volwassenen (vanaf 17 jaar) te vervullen in vraagstukken omtrent het leven met de ZvH of het risico lopen op de ZvH. De bijdrage van jonge mensen is zeer belangrijk bij de ontwikkeling van therapieën, en jonge mensen hebben specifieke behoeftes waarbij ze ondersteuning kunnen vinden bij EHDN. Het is essentieel om jonge mensen te vinden, te ondersteunen en te betrekken bij de ZvH.

Korte presentaties

Ontdekking van de ZvH in een vroeg stadium

Ideaal gezien willen we graag therapieën ontwikkelen waarbij de symptomen van de ZvH niet meer tot uiting komen. Om dit voor elkaar te krijgen, zullen we klinische studies moeten uitvoeren met mensen die lichte of nauwelijks symptomen vertonen. Echter, we hebben op dit moment niet de juiste methodes om de vroegste veranderingen (adequaat) te kunnen meten. Ken Evans en Hugh Rickards werken aan een project, FuRST-pHD genoemd, waarbij ze met een enquête willen achterhalen wat de vroegste symptomen zijn van de ZvH, die relevant zijn voor het ziekteproces. Gegevens laten zien dat bijvoorbeeld niet alle depressies hetzelfde zijn, er zijn verschillende subvormen van depressie. Zo is gebleken dat ZvH patiënten andere types van depressie vertonen dan klinisch-depressieve mensen. Dus het is zeer belangrijk om de juiste vragen te stellen in toekomstige klinische studies. Mark Guttman stelde voor om anders te kijken naar het beginstadium van de ZvH. Hij vindt dat er geen duidelijke grens is voor het aanvangen van de ZvH, maar dat het eerder een geleidelijke vertoning is van meerdere ZvH symptomen bij een persoon in de tijd.

Jeff Carroll: vertelde over een mogelijke behandeling voor de ZvH, gene silencing genaamd. Hierbij zorgt een speciaal molecuul ervoor dat de cel het bericht voor het aanmaken van gemuteerde huntingtin eiwitten negeert. De berichten zullen nog steeds aanwezig zijn in de cel, maar worden genegeerd zodat er geen gemuteerde huntingtin eiwitten worden gemaakt. ZvH patiënten maken zowel de goede als de gemuteerde huntingtin eiwitten. Met de allele-specifieke silencing techniek wil Jeff Carroll alleen de gemuteerde huntingtin eiwitten aantasten in hun productie, zodat de normale huntingtin eiwitten wel gewoon gemaakt kunnen worden. Gelukkig zijn er verschillende delen van het huntingtin gen die ervoor zorgen dat de cel onderscheid kan maken tussen de normale en gemuteerde huntingtin eiwit. Dit betekent dat speciale moleculen tegen het gemuteerde huntingtin bericht kunnen worden gemaakt, die niet ingrijpen op het normale huntingtin bericht. Het overgrote deel van de ZvH patiënten kunnen hierbij baat hebben. Jeff Carroll heeft al een aantal moleculen gevonden die in de hersenen van ZvH muizen werken.

Goedgekeurde projecten door EHDN

Jan Kassubek: de 'diffusion tensor imaging' techniek kijkt naar de architectuur van hersencellen in de levende mens. Met deze techniek is gebleken dat het witte materiaal in de hersenen van mensen met de ZvH in een vroeg stadium drastisch afneemt. Het witte materiaal zit om axonen, dit zijn de lange uitlopers van hersencellen die elektrische signalen doorgeven. Het verdwijnen van het witte materiaal geeft aan dat dit deel van de hersencel afsterft, zodat de signalen niet meer worden doorgegeven. Door middel van de 'diffusion tensor imaging' techniek kunnen we de gezondheid van levende hersencellen beter meten.

Jenny De Souza: de depressie symptomen bij ZvH patiënten zijn anders dan de klassieke depressie symptomen. Jenny heeft een paar methodes, voor het meten van depressies, met elkaar vergeleken om te zien welke methode de depressie bij ZvH patiënten het beste kan meten.

Christian Néri: meestal duurt het tientallen jaren om de ZvH te ontwikkelen, behalve bij juveniele ZvH. Christian Néri denkt dat genen betrokken bij veroudering en levensverlenging mogelijk een rol spelen bij het veranderen van het ZvH ziekteproces. Hij gebruikt een worm als model voor de ZvH. Hij heeft 45 genen, belangrijk voor veroudering, bestudeerd in het ZvH wormmodel om te kijken of het effect heeft op de symptomen van de ZvH. Hij heeft een aantal genen gevonden die mogelijk een bijdrage leveren in het verergeren van de ZvH symptomen. Wat erg belangrijk is, is dat Christian Néri soortgelijke genen heeft gevonden bij de mens, waarbij verschillende vormen van het gen de leeftijd waarop de eerste symptomen tot uiting komen kunnen beïnvloeden. Dus deze genen vertonen niet alleen een effect in wormen, maar mogelijk ook bij de mens.

Jan Vesper: diepe hersenstimulatie is een chirurgische ingreep waarbij symptomen worden behandeld. Deze ingreep wordt al toegepast bij de ziekte van Parkinson. Elektrodes worden in de hersenen geplaatst en kleine elektrische stroomstootjes worden toegediend aan een gebied dat globus pallidus wordt genoemd. Dit zorgt ervoor dat onwillekeurige bewegingen afnemen bij ZvH patiënten. Jan Vesper en zijn team hebben deze ingreep al bij 6 personen uitgevoerd en de eerste resultaten laten zien dat diepe hersenstimulatie effectief kan zijn bij personen die niet goed reageren op medicatie. Ze werken nu aan de beste plek van elektrische stimulatie en de beste instellingen voor de stroomstootjes.

Aileen Ho: presenteerde haar werk van de werkgroep 'kwaliteit van leven'. Instanties die therapieën goed moeten keuren, zullen deze mogelijk eerder goedkeuren als ze ook nog de kwaliteit van leven verbeteren. De bestaande methodes om de kwaliteit van leven te meten zijn niet goed in het blootleggen van de specifieke problemen die spelen bij de ZvH. Aileen heeft communicatie hulpmiddelen ontworpen voor patiënten in een vergevorderd stadium, welke spoedig zullen worden getest in de EHDN Registratie studie.

John Warner: vertelde over zijn werk in het veranderen van ziekteprocessen. John Warner is een statisticus. Het is erg belangrijk om klinische studies van tevoren goed te ontwerpen,

zodat later niet de fouten hoeven te worden hersteld. Het bouwen van rekenkundige modellen en computermodellen van het ziekteproces is een manier om erachter te komen hoe klinische studies het beste kunnen worden opgebouwd zodat de daaruit verkregen gegevens begrijpbaar zijn. John Warner gebruikt gegevens van grote studies die uitgevoerd zijn of gaande zijn, zoals Registry, Predict en Track-HD. Hij werkt met onderzoekers over de hele wereld en met instanties die toezien op de regelgeving. Het is een belangrijk stuk van de puzzel die op de juiste plek wordt gelegd.

Rol van biologische en klinische data netwerken voor klinisch onderzoek

Bin Zhang: netwerken zijn erg belangrijk, want elk proces staat in contact met een ander proces. SAGE is een geavanceerde computer techniek dat een bijdrage probeert te leveren aan onderzoeken naar nieuwe behandelingen. Bijvoorbeeld, we weten dat twee moleculen in een cel in verbinding staan met elkaar, maar we weten niet wat de onderlinge relatie is, welk molecuul beïnvloedt welk molecuul? Dit is net als de metafoor van de eeuwenoude vraag: komt de kip uit het ei, of komt het ei uit de kip? Een andere mogelijkheid is dat er een derde factor betrokken is zoals een grote robotkip (als grap bedoelt). SAGE is een computer techniek waarbij de onderlinge relaties tussen moleculen verder kan worden onderzocht. Zo heeft SAGE nieuwe informatie (pathways en targets) geleverd voor de suikerziekte, kanker en de ziekte van Alzheimer, die niet zijn gevonden met traditionele technieken. Voor de ZvH kijkt SAGE naar de genen, die aan of uit worden gezet in verschillende hersengebieden. Zodoende is er een pathway (aaneenschakeling van eiwitten die na elkaar werken en beïnvloed worden door het vorige eiwit) gevonden die mogelijk belangrijker is dan we denken voor de ZvH. SAGE is dus een krachtige methode. Bin Zhang vertelde zelf dat ze net begonnen zijn met de analyse van de gegevens die beschikbaar zijn, en daarvan hebben ze nog maar 1% verwerkt.

PLoS HD Currents

Mark Patterson: het is erg moeilijk voor wetenschappers om al hun gegevens te publiceren, omdat niet alle onderzoeken zich daarvoor lenen. Deze gegevens, die van grote waarde kunnen zijn voor een onderzoeker die het net nodig heeft om verder te komen, werden zodoende nooit gedeeld met andere wetenschappers. Mark Patterson kondigde het nieuwe PLoS HD Currents aan dat een samenwerking is tussen de openbare wetenschappelijk bibliotheek en het Amerikaanse bedrijf CHDI. Het idee is dat wetenschappers hun gegevens kunnen opsturen naar PLoS HD Currents en dat deze snel worden 'nagekeken' voor de wetenschappelijke bijdrage door een jury van experts. Daarna zijn de gegevens vrij toegankelijk voor iedereen met internet. Hopelijk wordt PLoS HD Currents snel gevuld met gegevens, die andere onderzoekers weer kunnen gebruiken en daarmee verder komen.

Werkgroep: jong volwassenen

Matt Ellison: de werkgroep jong volwassenen bestaat uit 18 jongeren uit 13 verschillende landen. Het is belangrijk dat er zo'n diversiteit is in de deelnemende landen van de werkgroep. Laetitia Carton uit Frankrijk heeft de film 'De Octopus' gemaakt over de ZvH en hoe deze ziekte ingrijpt op haar familie. Deze film zal binnenkort in Frankrijk op de buis verschijnen. De werkgroep jong volwassenen is met een voorstel gekomen om met nieuwe mediatechnieken meer jonge mensen te bereiken. Het idee is om een website, speciaal bedoeld voor jonge mensen uit de ZvH samenleving over de hele wereld, op te zetten die steun kan bieden aan deze groep mensen. Dit bestaat op het moment nog niet. Matt Ellison vindt het zelf een zeer goed idee.

Pelgrimstocht naar Praag

Christiane Lohkamp: gaf een fotopresentatie over haar pelgrimstocht door Europa, op zoek naar de sporen van Sint Vitus. Sint Vitus is een rooms-katholieke beschermheilige voor mensen met bewegingsstoornissen. Vroeger werd chorea (onwillekeurige bewegingen kenmerkend voor de ZvH) ook wel de Sint Vitus dans genoemd.

Ziekteproces: targets voor experimentele behandelingen voor de ZvH

Rick Morimoto: gaf een kristalhelder verhaal dat voor alle leken in de zaal goed te volgen was. Hij bestudeert de reacties van stress in wormen, en kijkt naar het gedrag van de moleculen die het werk uitvoeren in de cellen. Rick legt uit dat de ZvH tot de 300 ziektes behoort waarbij schadelijke eiwitten de cel vergiften. Hij bestudeert de schade bij de ZvH door de eiwitten lichtgevend te maken en kijkt hoe het samenklontert (aggregeren). De cel past zich aan de stress situatie aan door een scala aan reacties, ook wel stress reacties genoemd. Rick Morimoto heeft een relatie gevonden tussen de stress reactie en de chemische signalen tussen hersencellen (neurotransmitters). Rick Morimoto heeft ook laten zien dat de vouwing van het huntingtin eiwit geen effect heeft op de vouwing van andere eiwitten. Een eiwit is als het ware een lange streng dat zich op een bepaalde manier 3-dimensionaal opvouwt in een bepaalde vorm om functioneel te kunnen zijn, bijvoorbeeld voor het maken van verbindingen met andere eiwitten, als bouwstenen van de cel te dienen of als enzymen die chemische reacties uitvoeren. De vouwing van eiwitten wordt geholpen door andere eiwitten die chaperones worden genoemd. Bij de ZvH vouwen huntingtin en andere eiwitten zich verkeerd. Rick Morimoto heeft een relatie gevonden tussen deze chaperones en neurotransmitters. Het goede nieuws is, is dat cellen gestimuleerd kunnen

worden in hun stress reacties, zodat ze beter kunnen omgaan met de schadelijke eiwitten van de ZvH.

Ruth Luthi-Carter: sprak over sirtuin eiwitten. Deze eiwitten kunnen de genen aan en uit zetten, controleren de beweging van eiwitten en hebben een grote invloed op de levensduur van cellen. We weten dat ze belangrijk zijn voor het functioneren van hersenen zoals bij de ziekte van Alzheimer. Het is vreemd dat sommige sirtuin eiwitten de hersencellen beschermen tegen schade, terwijl het uitschakelen van sirtuin eiwitten ook de hersencellen lijkt te beschermen onder bepaalde omstandigheden. Ruth Luthi-Carter en haar groep probeert dit te verklaren door onderzoek. Het lijkt erop dat bij de ZvH de interactie van sirtuin eiwitten met cholesterol een positieve bijdrage levert. Cholesterol is essentieel voor het functioneren van hersencellen. Het farmaceutisch bedrijf Siena Biotech is al bezig met het plannen van klinische studies naar de verlaging van sirtuin eiwitten. Ruth Luthi-Carter en andere onderzoekers in de wereld zijn ondertussen bezig te begrijpen hoe sirtuin eiwitten betrokken zijn bij de ZvH.

Don Cleveland: iedereen is het ermee eens dat de gemuteerde huntingtin eiwit de oorzaak is van de ZvH. Een voor de hand liggende therapie zou zijn om dit gemuteerde huntingtin eiwit te verlagen. Don Cleveland werkt samen met het farmaceutisch bedrijf ISIS aan moleculen die antisense oligonucleotides worden genoemd. Dit zijn korte DNA moleculen die het signaal tussen het genetische materiaal en het maken van eiwitten onderdrukt. Zij hebben deze moleculen gebruikt in ZvH muismodellen die uiteindelijk minder gemuteerde huntingtin eiwitten aanmaken. Je kunt je voorstellen dat als het gemuteerde huntingtin eiwit de oorzaak is van de ZvH en je haalt deze gemuteerde eiwitten weg dat de muizen dan beter worden. Dit hebben ze ook gevonden. De vraag is wel hoe lang deze verbetering duurt. Ze hadden gezien dat muizen, waarbij de toediening van antisense oligonucleotides al maanden gestopt was en de gemuteerde huntingtin eiwitten weer op hun normale niveau waren, het nog steeds goed deden. Carl Johnson zei dat mogelijk een 'Huntington-vakantie' goed kan zijn voor ZvH patiënten. Misschien hoeven we niet alle gemuteerde huntingtin eiwitten voorgoed weg te halen, en heeft een gedeeltelijke en tijdelijke reductie al een langdurig effect op de ZvH. De ontwikkelingen gaan ook richting klinische studies en iedereen is er in geïnteresseerd.

Ronald Melki: de bekendste prion-ziekte is de gekke koeien ziekte. Prion-ziektes worden veroorzaakt door specifieke eiwitten in de hersencellen die samenklonteren en de cel doden. Een kenmerk is dat ze overdraagbaar zijn. Daarom kan je ook ziek worden door het eten van een hamburger afkomstig van een zieke koe. Ronald Melki is geïnteresseerd in het huntingtin eiwit, omdat het ook samenklontert in hersencellen zoals prion-eiwitten. Hij heeft laten zien dat klonterende huntingtin eiwitten van de ene hersencel naar een ander hersencel kunnen gaan in een petri-schaaltje. Dit betekent niet dat je de ZvH kan oplopen door een hamburger te eten, maar wel dat de samenklonterende huntingtin eiwitten zich mogelijk kunnen verplaatsen tussen hersencellen van een ZvH patiënt.

Diermodellen voor de ZvH

William Yang: gaf een mooi overzicht in het ontwerpen van een ZvH muismodel. Hij maakt veranderingen in het gemuteerde huntingtin eiwit en kijkt naar de effecten ervan op de symptomen van de ZvH muis. Het is meer gecompliceerd dan de experimenten in een petri-schaaltje, want hij bestudeert de hersenen in levende dieren. Interessante resultaten zijn geboekt waarbij een kleine verandering in het gemuteerde huntingtin eiwit ervoor zorgt dat er geen symptomen van de ZvH ontstaan ondanks de aanwezigheid van gemuteerde huntingtin eiwitten in deze muizen. Een paar jaar geleden heeft Michael Hayden dit ook laten zien in een ander ZvH muismodel waarbij andere veranderingen in het gemuteerde huntingtin eiwit waren gemaakt. Dus er zijn nu twee ZvH muismodellen die laten zien dat kleine veranderingen in het gemuteerde huntingtin gen ertoe leiden dat er geen ZvH symptomen meer tot uiting komen. Echter, deze muizen zijn gemaakt door genetische veranderingen en op dit moment kunnen we dit niet als therapie aanbieden. Ze geven ons wel inzicht waarop de focus kan liggen voor het ontwikkelen van mogelijke therapieën. Echter, een kanttekening moet worden geplaatst dat deze muizen nooit de symptomen van de ZvH hebben gehad en dus in wezen ook niet ervan zijn genezen door de kleine veranderingen in het gemuteerde huntingtin eiwit.

Korte presentaties

Robi Meray: sprak over het werk van het bedrijf LINK Medicine in autofagie. Autofagie is een soort afvalverwerking van de cel waarbij niet-gewilde eiwitten zoals huntingtin eiwitten worden afgebroken en weggehaald. Het stimuleren van deze afvalverwerking kan mogelijk wat schade herstellen in de ZvH. LINK Medicine heeft een molecuul gevonden, LNKxxx, dat de afvalverwerking kan stimuleren. Het vermindert het aantal schadelijke eiwitten in een muismodel van de ziekte van Parkinson en verbetert het denkvermogen van muizen met de ziekte van Alzheimer. Het is een mogelijk medicijn, dat mogelijk ook veilig is voor mensen, want het is getest op een kleine groep gezonde vrijwilligers. De volgende stap is om dit molecuul te testen in de ZvH modellen om te kijken of het ook helpt voor de ZvH.

Dinah Sah: vertelde over een andere methode waarbij genen worden onderdrukt (gene silencing) door middel van de 'RNA interference' techniek. Het doel is om het huntingtin bericht uit te schakelen, zodat het schadelijke huntingtin eiwit niet kan worden gemaakt. Het bedrijf Alnylam heeft meer dan negenduizend kandidaat-moleculen getest en gekeken welke moleculen een effect vertonen. Om de effectieve moleculen in de hersenen te krijgen, wat zeer moeilijk is, werkt Alnylam samen met het bedrijf Metronics. Met een pomp kunnen de moleculen direct in de hersenen worden geleverd. Deze techniek wordt nu al gebruikt voor de behandeling van andere ziektes zoals hersentumoren. Een behandeling met de moleculen in een ZvH ratmodel zag er goed uit, maar mensen hebben grotere hersenen dan ratten.

Vandaar dat ze de moleculen vervolgens hebben getest in grotere hersenen, ze hebben het getest in een groep apen. De eerste resultaten laten zien dat de moleculen zich ver genoeg kunnen verspreiden over de hersenen en dat dit ook mogelijk kan gebeuren bij de mens. Laten we erop hopen dat dit ook geldt voor de mens.

Mahmoud Pouladi: lithium is een medicijn dat al jarenlang wordt gebruikt tegen bipolaire stoornissen. Het is interessant dat lithium ook een beschermende factor is in de ZvH celmodellen en diermodellen, maar de therapeutische index is heel erg klein. Dat wil zeggen dat het verschil tussen een effectieve dosis en een schadelijke dosis erg klein is. Dit maakt het moeilijk om patiënten de goede dosis te geven zonder dat het een overdosis wordt. Een Frans bedrijf denkt de oplossing gevonden te hebben door lithium in kleine zeepachtige bubbels, micellen genaamd, te verpakken. Deze micellen zorgen ervoor dat lithium zich meer ophoopt in de hersenen en minder in andere organen. Dr. Pouladi in de groep van Michael Hayden heeft lithium micellen getest in een ZvH muismodel. De muizen kregen een lager dosis dan de gebruikelijke effectieve dosis en vertoonden een verbetering in hun motor functie en in pathologische kenmerken. Dus het zoeken naar een betere toediening van een lagere dosis lithium kan ervoor zorgen dat dit medicijn gebruikt kan worden als symptoombestrijding.

Erich Wanker: er is veel genetische diversiteit tussen mensen, kijk maar naar de mensen in de zaal. Deze genetische diversiteit kan ook de oorzaak zijn van de verschillende tijdstippen van het tot uiting komen van de ZvH symptomen in aanwezigheid van dezelfde CAG repeat lengte in het huntingtin gen. Erich Wanker is nieuwsgierig naar de variaties in het genetisch materiaal dat zorgt voor de spreiding in tijd waarin symptomen tot uiting komen. Hij kijkt naar genen die een mogelijk effect hebben op de ZvH. Hij heeft duizend patiënten gescreend op genetische variatie en heeft verschillen gevonden die leiden tot een eerdere of latere vertoning van de symptomen dan verwacht gebaseerd op de lengte van de CAG repeats.

HD Buzz

Jeff Carroll en Edward Wild zijn bezig met het project HD Buzz, waarbij informatie over wetenschappelijk onderzoek naar de ZvH wordt gedeeld met het algemene publiek. Er is namelijk behoefte aan een betrouwbaar, onafhankelijk nieuwsbron van wetenschappelijk onderzoek. Begin 2011 zal HD Buzz op het internet worden gelanceerd met nieuws over onderzoeken, geschreven in eenvoudige taal door wetenschappers en klinici die aan de ZvH werken, bedoeld voor het algemene publiek. Jeff Carroll en Edward Wild zullen met een team van onderzoekers - uit verschillende delen van de wereld en die goed kunnen communiceren met patiënten, klinici en wetenschappers - berichten over de ZvH gaan plaatsen op <http://HDBuzz.net>. Van hieruit kan de informatie overgenomen worden door verschillende websites en ook via sociale netwerken zoals twitter, facebook en google buzz, en updates kunnen via de email en RSS worden ontvangen. Hopelijk verspreidt HDBuzz zich

snel over de online ZvH wereld. We hopen dat de inhoud van HD Buzz zal leiden tot interessante discussies over de ontwikkelingen in wetenschappelijk onderzoek naar de ZvH. Op de eerste pagina van HDBuzz.net zullen alle berichten zichtbaar zijn en kan er worden gekozen voor een specifieke taal. Ze hopen dat ze alle talen, die binnen EHDN worden gebruikt, kunnen aanbieden. Elk bericht bevat de inhoud van wetenschappelijk onderzoek, wat de informatie betekent, waarom het gedaan is en hoe ze verder kunnen gaan. Ze vermijden zoveel mogelijk vakjargon, maar soms worden ze toch gebruikt en dan is de betekenis aangegeven in de online woordenboek (door op het woord te gaan staan wordt er een vakje zichtbaar met de betekenis). Het originele artikel of verhaal wordt ook vermeld bij het bericht. Feedback over het bericht kan worden gegeven en berichten mogen vrij worden gebruikt op de eigen website. De Huntington patiëntenorganisaties in het Verenigd Koninkrijk, Canada en de Verenigde Staten steunen dit initiatief momenteel al. Doordat HD Buzz financieel ondersteunt wordt door patiëntenorganisaties, wordt de onafhankelijkheid gewaarborgd. Ga naar HDBuzz.net, meld je aan met je e-mail en behoort tot de eersten die ingelicht worden over de lancering van HD Buzz ergens begin 2011.

Quote van Albert Einstein: "leer van gisteren, leef vandaag, hoop voor morgen".

Noteer deze dagen in de agenda's!

Aankomend wereldcongres over de ZvH in Melbourne, Australië, 11-14 september 2011.

Volgend EHDN congres in Stockholm, Zweden, 14-16 september 2012.

Deze vertaling is tot stand gekomen door de Huntington onderzoekscoördinator van het Prinses Beatrix Fonds en de Vereniging van Huntington, in samenwerking met de Nederlandse EHDN coördinator en het Landelijk Bureau van de Vereniging van Huntington. Voor vragen kunt u terecht bij de Vereniging van Huntington.

Contactgegevens:

Vereniging van Huntington

Postbus 30470 - 2500 GL Den Haag

Tel: 070 - 314 88 88

Mail: info@huntington.nl

www.huntington.nl