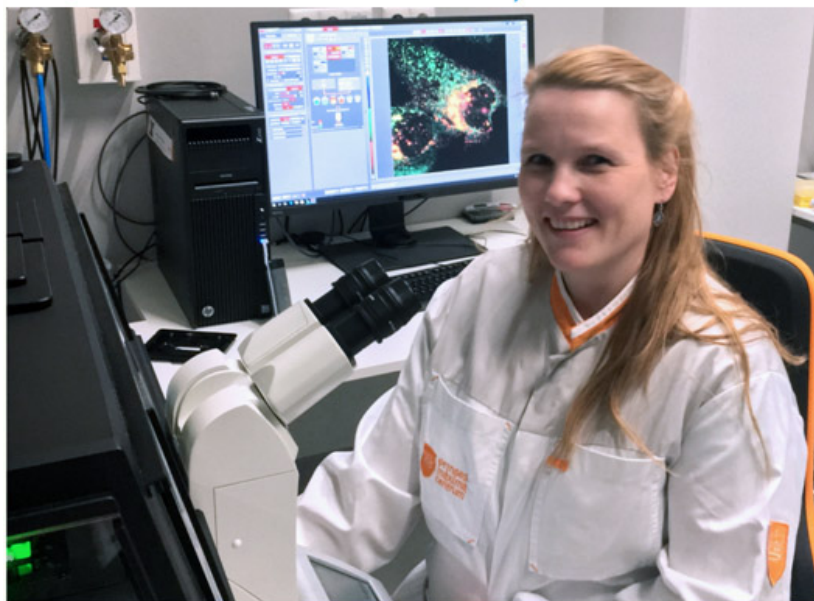


De [Vereniging van Huntington](#) en [Campagneteam Huntington](#) slaan handen ineen met cofinanciering veelbelovend onderzoek!

In de recente [Open Call](#) van het Campagneteam Huntington zijn drie onderzoeklijnen gehonoreerd. Eén daarvan is van dr. Willianne Vonk (Prinses Maxima Centrum, Utrecht). Zij heeft een chaperone ontdekt die de gevaarlijke klontering van het huntington eiwit tegengaat, en wil het mechanisme hiervan achterhalen. Zowel het CTH als de VvH vinden dit onderzoek erg belangrijk en hebben daarom besloten het gezamenlijk te steunen. Een mooie eerste stap naar meer samenwerking in de toekomst.



Interview

Willianne Vonk is onderzoeker bij het Prinses Maxima Centrum in Utrecht en werkt aan de ziekte van Huntington en veroudering van het brein. Haar focus is op de zogenaamde chaperone-eiwitten die klontering van het Huntingtoneiwit tegengaan. Haar onderzoeksvorstel werd geselecteerd uit de verschillende projecten die ingediend waren bij de Open Call van het Campagneteam Huntington, en wordt gefinancierd door zowel de Vereniging van Huntington als het Campagneteam Huntington.

Kan je iets over je achtergrond vertellen?

Na mijn studie Biomedische wetenschappen was het duidelijk voor mij dat ik verder wilde in het wetenschappelijk onderzoek. Tijdens mijn promotieonderzoek in het Wilhelmina Kinderziekenhuis (Utrecht) werd mij duidelijk hoe schadelijk ophopingen van afwijkende eiwitten kunnen zijn voor het lichaam en werd mijn interesse voor hersenziekten gewekt. Hierna wilde ik mij verder specialiseren in de

controlesystemen die essentieel zijn om de werking van eiwitten in het gezonde brein te behouden. Daarnaast wilde ik onderzoeken hoe hun functie verandert tijdens veroudering en ziekten van de hersenen, om nieuwe aanknopingspunten te vinden voor genezing. Dit kon ik doen in het lab van een van de beste onderzoekers in dit veld (prof. Judith Frydman, Stanford University). In deze tijd heb ik niet alleen veel nieuwe technieken aangeleerd, maar kreeg ik ook de mogelijkheid om een eigen onderzoekslijn op te zetten. In 2016 ben ik teruggekomen naar Nederland om mijn onderzoekslijn voort te zetten en uit te breiden. Eerst heb ik dat gedaan binnen de afdeling van prof. Ineke Braakman (Universiteit van Utrecht), en recent doe ik dit binnen het Prinses Maxima Centrum (Utrecht). Hier gebruik ik verschillende cel- en diermodellen waarin vroegtijdige veroudering optreedt. Dit gebruik ik om te zien hoe eiwit kwaliteitscontrole systemen veranderen (waaronder in Huntington) en mogelijk behouden of hersteld kan worden tijdens het ouder worden van het brein.

Waarom ben je aan Huntington gaan werken?

Ik ben gefascineerd door verschillende ouderdomsziekten, zoals de ziekte van Huntington, Alzheimer en Parkinson. Ze worden gekenmerkt door ophoping en samenklontering van eiwitten, maar tot op heden begrijpen we nog niet voldoende hoe deze ophoping een cel precies ziek maakt. Dit bemoeilijkt de ontwikkeling van een effectief geneesmiddel. In tegenstelling tot soortgelijke ziektes, weten we voor de ziekte van Huntington precies welk genetisch defect de ziekte veroorzaakt. Dit biedt een unieke mogelijkheid om het samenklonteringsproces van het mutante Huntingtin eiwit te bestuderen en te manipuleren, om zo hopelijk het ziekteproces te remmen.

Waar gaat je gehonoreerde onderzoek over?

Bepaalde enzymen, de chaperones, herkennen afwijkende of slecht functionerende eiwitten in de hersenen en geven de opdracht aan de verschillende afbraakmachines in de cel om deze op te ruimen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat de activiteit en nauwkeurigheid van deze kwaliteitscontrole in de cel minder goed werken naarmate men ouder wordt. Dit kan leiden tot een ophoping van afwijkende eiwitten in de cel die gaan samenklonteren, en uiteindelijk zal de hersencel (neuron) hieraan dood gaan. Dit zien we onder andere in het brein van patiënten met de ziekte van Huntington. Door een afwijking in het huntingtin-gen wordt in deze patiënten een mutant, niet-goed functionerend, Huntingtineiwit aangemaakt dat samenklontert met zichzelf en andere eiwitten in bepaalde hersengebieden.

Het doel van mijn onderzoek is te onderzoeken hoe chaperones zich gedragen bij verschillende stadia van Huntington eiwitklontering. Daarnaast wil ik begrijpen hoe de functie van deze kwaliteitscontrole verandert gedurende het ziekteproces en daarbij het aggregatieproces beïnvloedt.

We zullen ons hierbij focussen op een specifieke chaperone, TRiC/CCT genaamd. TRiC/CCT kan heel efficiënt de samenklontering van mutant Huntingtin tegengaan en de zenuwsterfte in cel- en diermodellen van de ziekte van Huntington sterk verminderen. We weten echter niet welke samenstelling van samenklonterende Huntingtineiwitten door TRiC herkend wordt. We onderzoeken de interactie tussen chaperones en klonteringen met behulp van speciale microscopen in gekweekte hersencellen. Interessant is onze bevinding dat, in vergelijking met gezonde personen, de TRiC chaperone verminderd aanwezig is in het brein van patiënten met de ziekte van Huntington. Daarom

zullen we tevens de potentie van bestaande medicijnen testen om de hoeveelheid TRiC in ons celmodel voor de ziekte van Huntington te stabiliseren of zelfs te verhogen.

Door dit allemaal te onderzoeken hopen we ook nieuwe strategieën te ontwikkelen voor een therapie voor de ziekte van Huntington.

Wat betekent de financiering van dit project voor je?

De financiering van dit project door het Campagneteam Huntington en de Vereniging van Huntington is voor mij een prachtige stimulans en biedt mij als beginnende groepsleider een unieke kans om een onderzoeker voor 4 jaar aan te stellen. Door deze financiering hopen we een flinke stap vooruit te kunnen maken om het aggregatie proces van mutant Huntingtin gedetailleerd in kaart te brengen en beter te begrijpen hoe TRiC/CCT hierop kunnen ingrijpen. We verwachten hiermee een belangrijke bijdrage te kunnen leveren aan het ontwikkelen van nieuwe middelen om de het ontstaan en verloop van de ziekte van Huntington te remmen of geheel te stoppen.

Zie je bepaalde therapeutische toepassingen voor ogen?

Zolang het mutante Huntingtin eiwit zich kan blijven ophopen en daardoor schade kan aanrichten, is het moeilijk om het ziekteproces af te remmen en patiënten te genezen. De TRiC chaperone heeft een grote therapeutische potentie om het mutante Huntingtin onschadelijk te maken. Door het testen van een grote hoeveelheid van bestaande medicijnen hopen we één of meerdere kandidaten te identificeren die de werking van deze chaperone kunnen vergroten. Hun mogelijke toepasbaarheid als geneesmiddel voor de ziekte van Huntington zal dan in vervolgonderzoek verder onderzocht moeten worden. Hierbij zal niet alleen gekeken moeten worden naar de efficiëntie om de ziektesymptomen en –progressie tegen te gaan, maar ook naar de beste manier van toediening, dosis en eventuele bijwerkingen.