

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

## Gene silencing zet een doelgerichte stap voorwaarts



Doelgerichte gene silencing van het gemuteerde ziekte van Huntington gen, terwijl het gezonde gen ongemoeid blijft

Geschreven door Dr Michael Orth op 14 januari 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Jaco Wessels

Origineel gepubliceerd op 7 oktober 2011

---

*De meeste ziekte van Huntington onderzoekers zijn het erover eens dat huntingtine gene silencing de meest belovende behandelingsmethode is die in de pijprijn zit. Maar we weten niet of het uitzetten van het gen veilig is. Een Canadees team heeft nu aangetoond dat allel specifiek gen silencing – wat doelgericht het gemuteerde gen kopie uitzet, terwijl het gezonde kopie actief blijft – werkt en veilig is bij ZvH muizen.*

### Gene silencing samenvatting

Het is duidelijk wat de ziekte van Huntington (ZvH) veroorzaakt: een ‘spelfout’ in het gen dat de cel vertelt hoe het eiwit te maken met de naam huntingtine. Het gemuteerde gen zelf doet geen kwaad: het probleem zit in het eiwit wat gemaakt wordt volgens de instructies van het gen.

Zouden we de cel zover kunnen krijgen dat het niet het schadelijke eiwit maakt, dan zou in theorie de schade voorkomen kunnen worden. Dat is de gedachte achter **gene silencing** therapie of **huntingtine silencing**. (letterlijk: het laten zwijgen van het gen of het huntingtine eiwit)

Wanneer een cel een gen gebruikt om een eiwit te maken, dan is de eerste stap om ‘werkkopieën’ van het gen te maken. Daarvoor wordt een DNA-achtige stof gebruikt met de naam messenger-RNA of mRNA (letterlijk: boodschapper RNA). Gene silencing therapie richt zich op de boodschap van dit mRNA.

Wetenschappers kunnen DNA moleculen, RNA moleculen en vergelijkbare chemicaliën maken, en die zo ontwerpen dat ze plakken aan het mRNA voor huntingtine. Wanneer dit gebeurt, stopt de cel met het lezen van de boodschap en daarmee stopt de aanmaak van het eiwit. Feitelijk verwijdert de cel de boodschap. Het doel is om het huntingtine gen uit te zetten en daarmee het aanmaken van het schadelijk eiwit te stoppen.



Gen silencing is een veelbelovende benadering om de ZvH te voorkomen en te behandelen. Elke stap naar behandelen van menselijke patiënten moet voorzichtig gecontroleerd en getest worden.

Als het medicijn molecuul gemaakt wordt van DNA dan heet het een **anti-sense oligonucleotide**, of **ASO**.

Je kunt meer lezen over gene silencing in ons 'Gene silencing inleiding' artikel op HDBuzz.net.

## Allel specifieke silencing

Gene silencing therapieën klinken veelbelovend voor de ZvH. Dus waarom testen we het niet direct op patiënten? Een probleem is dat we niet zeker weten of het veilig is om het huntingtine eiwit uit te zetten.

Elke cel heeft twee kopieën van elke gen - van elke ouder één. Elk afzonderlijke kopie van een gen wordt een **allel** genoemd. In het geval van de ZvH, heeft bijna iedereen die de ziekte heeft of krijgt, één gewoon gen - het wild-type allel genoemd - en één gemuteerd allel. Dat ene gemuteerde allel is genoeg om alle problemen met de ZvH te veroorzaken.

We begrijpen niet helemaal wat het huntingtine eiwit doet, maar wel dat het essentieel is voor heel veel verschillende aspecten om een cel normaal te laten functioneren. Het uitzetten van beide huntingtine allellen zou gevaarlijk kunnen zijn - dat zou mogelijk meer kwaad doen dan goed.

Daarom wordt er voor de ZvH ook gezocht naar gene silencing die zich specifiek richt op het gemuteerde allel, zonder het wild-type allel te beïnvloeden.

De groep van Prof Micheal Hayden in het Canadese Vancouver, heeft laten zien hoe dit bereikt zou kunnen worden. Hun werk is gepubliceerd in het Molecular Therapy tijdschrift. Om alleen het gemuteerde allel te kunnen blokkeren, zochten Dr Jeff Carroll en Dr Simon Warby uit Haydens laboratorium, naar de stukken van het gemuteerde allel die afwijken van het wild-type allel.

(Als de naam Jeff Carroll bekend in de oren klinkt - ja, hij is de mede oprichter van HDBuzz. Hij heeft echter geen inbreng in dit HDBuzz artikel.)

## Richten op het gemuteerde allel met SNP's

Het team van Hayden zocht in het spellingspatroon van enkelvoudig letters naar verschillen in het gemuteerde en het wild-type allel. Deze enkelvoudige letter verschillen worden 'Single Nucleotide Polymorphisms' genoemd, of SNP's - uitgesproken als 'snips'.

Ieder van ons heeft duizenden SNP's en dat maakt onze genen anders dan die van andere mensen. De meeste SNP's zijn 'stil' - ze hebben geen invloed op het functioneren van onze genen.

“

De hoeveelheid gemuteerd eiwit nam met 80% af, het wild-type eiwit met slechts 3%

”

De onderzoekers hadden geluk. Het bleek vrij eenvoudig om met SNP's onderscheid te maken tussen het gemuteerde en het wild-type huntingtine allel. Ze vonden 50 SNP's die vaker in het gemuteerde allel voorkwamen dan in het wild-type.

Vervolgens maakte ze ASO moleculen die zich richtten op specifieke SNP's. Met in het laboratorium gekweekte huidcellen keken ze hoe goed de ASO's hun doel herkenden en hoe goed ze de gemuteerde huntingtine boodschap kunnen onderdrukken, terwijl ze de boodschap van het wild-type allel ongemoeid lieten. In dit stadium bleek dat de helft van alle geteste ASO's het niet goed deed.

De volgende vraag was hoeveel ZvH patiënten de gekozen SNP's bij zich droegen. Dat is belangrijk, want als blijkt dat een SNP zeldzaam is, dan profiteren weinigen patiënten van een ASO behandeling die zich op deze specifieke SNP richt.

Met deze vraag in het achterhoofd, bracht Hayden's team het aantal terug tot vier ASO's.

## Testen van ASO's in neuronen

De volgende stap was om te kijken hoe goed die vier ASO's de productie zouden verminderen van het gemuteerde huntingtine in neuronen.

Om de best presterende ASO te selecteren gebruikten ze in het laboratorium gekweekte neuronen van ZvH muizen.

Na nog enkele chemische aanpassingen om de werking van de ASO's te maximaliseren, gingen ze verder met testen hoe effectief de behandeling was in levende muizen, wanneer het geïnjecteerd werd in die delen van de hersenen die het ergst aangetast zijn bij de ZvH.

Ze vonden dat de ASO effectief was in het selectief blokkeren van de boodschap van het gemuteerde huntingtine allel. Het gehalte aan gemuteerd eiwit nam met 80% af, terwijl het gehalte van het wild-type eiwit slechts met 3% terugliep. Bij de muizen bleek de ASO behandeling veilig en zonder belangrijke bijverschijnselen.

Deze ASO lijkt goed te werken, in ieder geval bij deze muizen.

## Wat is de volgende stap?

Vanzelfsprekend komt de vraag op of deze behandeling een optie is voor mensen.

Het team van Hayden claimt dat als ze van hun oorspronkelijke lijst van SNP's de drie belangrijkste nemen, dat ze dan het gemuteerde allel selectief kunnen behandelen bij 85% van alle ZvH patiënten. De beste SNP die ze getest hebben is aanwezig bij de helft van alle ZvH patiënten.



Het is duidelijk dat muizen heel anders zijn dan mensen. Eén van de uitdagingen die blijft is hoe we mensen met hun grote hersenen moeten behandelen. Omdat mensen langer leven dan muizen komt daar bij dat herhaalde behandelingen nodig zijn, en misschien wordt het effect van de behandeling steeds minder. Er kunnen vele bijwerkingen zijn bij mensen die met de ZvH muizen niet te voorspellen zijn - bijvoorbeeld, het per ongeluk uitzetten van belangrijke genen die mensen wel, maar muizen niet hebben. Nog een issue is hoe je aantoont dat de behandeling werkt - je kan niet stukjes hersens uit een menselijk brein snijden en onder de microscoop leggen. Tenslotte zitten we ook nog met de 15% patiënten die niet het geluk hebben één van de drie SNP's te hebben waar de ASO's op werken.

Er moet dus nog veel werk verzet worden, maar dit is hoopvol nieuws dat allel-specifiek gene silencing veilig en effectief is bij ZvH muizen. En dat in theorie een beperkt aantal SNP's voldoende is voor de behandeling van de meerderheid van de patiënten.

We willen niet te specifiek zijn als het gaat over de timing, want we weten dat er gaandeweg veel mis kan gaan. Toch, en misschien slaan we ons achteraf voor het hoofd omdat we dit gezegd hebben, HDBuzz voorspelt dat binnen twee jaar de eerste gene silencing test bij menselijke patiënten van start gaat.

---

*Dr Jeffrey Carroll, hoofdauteur van het werk waar dit artikel naar refereert, is de mede oprichter van HDBuzz. Dr Carroll had echter geen rol in het tot stand komen van dit artikel. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## Verklarende woordenlijst

**boodschapper RNA** Een boodschapper molecuul, gebaseerd op DNA. Wordt gebruikt door cellen als uiteindelijke instructie om eiwitten te maken

**anti-sense** De helft van de DNA dubbele helix die meestal wordt gebruikt als een back-up, maar soms boodschappermoleculen produceert

**ASO's** een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA moleculen worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen

**Allel** Een van de twee kopieën van een gen.

**RNA** chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschapper' moleculen worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

---

© HDBuzz 2011-2017. 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 20 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/052>