

## Veiligheidsstudies voegen een essentieel stukje toe aan de gen silencing puzzel

Drie klinische studies in apen tonen huntingtine gen silencing aan. Klinische studies in patiënten volgen snel.



Geschreven door Professor Ed Wild 13 december 2011

Bewerkt door Dr Jeff Carroll Vertaald door Melvin Evers

Origineel gepubliceerd op 14 november 2011

**B**ij het uitschakelen van het huntingtine gen (gen-silencing) wordt de aanmaak van het schadelijke huntingtine eiwit gestopt. Voor het eerst is er in een klinische studie in apen aangetoond dat het uitschakelen van het huntingtine gen werkt en veilig is.

### Gen-silencing - het verkooppraatje

Als je een willekeurige onderzoeker naar de ziekte van Huntington (ZvH) vraagt wat volgens hem/haar de meest veelbelovende therapie in ontwikkeling is tegen de ZvH, is de kans groot dat hij/zij gen silencing zal zeggen. Het HDBuzz artikel "Gen-silencing voor Huntington: het verhaal tot nu" geeft een zo volledig mogelijk overzicht over de ontwikkelingen op het gebied van gen-silencing - maar hier is nog even een korte samenvatting.



*Test van de fijne motoriek waarbij een resusaap een snoepje probeert te pakken. De halsband registreert alle bewegingen van de aap.*

*Foto of beeldvorming: Nature Publishing Group*

Elke cel in het lichaam bevat 2 kopieën van het huntingtine gen: van elke ouder één. De ZvH wordt altijd veroorzaakt door dezelfde "spelfout" in één kopie van het huntingtine gen.

Eiwitten zijn de chemische machines die alle belangrijke taken op zich nemen in de cellen en een gen is het recept waarop staat hoe het eiwit gemaakt moet worden.

In de ZvH wordt het abnormale huntingtine gen afgelezen en ontstaat er een abnormaal eiwit, wat “mutant huntingtine” genoemd wordt. Dit mutante huntingtine eiwit is verantwoordelijk voor de schade in de cellen, wat uiteindelijk leidt tot de symptomen van de ZvH.

Als er in huis een lekkage is omdat het bad overstroomt, zou de logische oplossing het dichtdraaien van de kraan zijn. Dat is eigenlijk precies wat men met **gen silencing therapie** wil doen - de cellen laten stoppen met het maken van het schadelijke eiwit.

Onze genen bestaan uit DNA en als een cel een eiwit maakt, wordt er een “tijdelijke kopie” van het DNA gemaakt, in de vorm van RNA, dat chemisch veel overeenkomsten heeft met DNA. RNA kun je zien als een tijdelijke kopie van het DNA, of een ‘boodschappermolecuul’.

Gen-silencing houdt in dat speciaal ontwikkelde geneesmiddelen aan het RNA binden, waarna de tijdelijke kopie door de cel verwijderd wordt, zodat er geen eiwit gemaakt kan worden. Het gevolg is dat er minder huntingtine eiwit gemaakt wordt.

## Hoe ver zijn we met gen silencing?

Het is al aangetoond dat gen silencing leidt tot vermindering van ZvH verschijnselen in ZvH model muizen en ratten. Er is een afname in de symptomen en een verminderde hersenschade aangetoond in deze dieren met de ZvH, zelfs nadat de ziekte al was begonnen. De resultaten die tot op heden verkregen zijn suggereren dat een kleine huntingtine afname al zorgt voor een grote verbetering.

Tot op heden heeft gen silencing alle toetsen doorstaan en zijn we dichtbij de eerste klinische studies in ZvH patiënten. De hoofdvraag blijft echter nog steeds of deze methode veilig genoeg is.

## De veiligheid aantonen

Voor veel mensen die aan de ZvH lijden is het verleidelijk om te roepen: “geef mij gewoon die medicatie!”, omdat men denkt dat de bijwerkingen hiervan minder erg zullen zijn dan een leven met de ZvH of een verhoogd risico daarop.

In werkelijkheid zal een geneesmiddel pas goedgekeurd worden voor gebruik bij mensen, als is aangetoond dat het veilig is. De ZvH is een traag vorderende ziekte, waardoor er waarschijnlijk voor een langere periode medicatie genomen dient te worden. Nieuwe geneesmiddelen kunnen onverwachte bijwerkingen hebben die nog erger zijn dan de symptomen van de ZvH. In het ergste geval zou een geneesmiddel zelfs kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Het is daarom zeer belangrijk aan te tonen dat een bepaald geneesmiddel veilig is, voordat er tot klinische studies in mensen overgegaan wordt.

## Waarom wordt het in apen getest?

In vergelijking met het menselijk brein zijn de hersenen van muizen en ratten velen malen kleiner en minder ontwikkeld. Bovendien gaan geneesmiddelen die genen uitschakelen niet vanuit het bloed de hersenen in en dus zullen ze rechtstreeks in de hersenen geïnjecteerd moeten worden, of in de vloeistof eromheen. Deze invasieve manier van toediening zal waarschijnlijk niet snel veranderen ook al wordt er veel onderzoek naar minder invasieve toedieningsmethodes gedaan. Voorlopig is er echter geen andere manier om het huntingtine gen dat de ZvH veroorzaakt uit te schakelen dan door het geneesmiddel direct in de hersenen te injecteren.

Gen silencing is een nieuwe, veelbelovende aanpak en het is daarom zeer belangrijk deze geneesmiddelen in grotere en meer complexe hersenen te testen. Op deze manier kan er nauwkeuriger naar de veiligheid van de medicatie gekeken worden en kunnen de chirurgische ingrepen, om de medicatie direct in de hersenen toe te dienen, verbeterd worden.

“De behandelde apen deden het niet slechter in de bewegingstesten gedurende de 6 weken observatie ”

Een onderzoeksgroep geleid door Dr. Beverly Davidson aan de Universiteit van Iowa en Jodi McBride van de Oregon Health and Science University, is één van de vele groepen die gen silencing als behandeling voor de ZvH onderzoeken. Veelbelovende resultaten in knaagdieren hebben ertoe geleid de geneesmiddelen te testen in de meer ontwikkelde breinen van primaten -in dit geval resusapen.

De resultaten van hun onderzoek - de eerste gepubliceerde veiligheidsstudie van gen silencing in primaten - zijn aangekondigd in het wetenschappelijke tijdschrift *Molecular Therapy*.

Primaten worden alleen voor medische onderzoeken gebruikt als er geen alternatieven beschikbaar zijn. Het gebruik van primaten is streng gereguleerd om er zeker van te zijn dat er zo weinig mogelijk dieren worden gebruikt en dat deze zo humaan mogelijk behandeld worden.

## De medicatie

Gen silencing geneesmiddelen bestaan in 2 “smaken”, namelijk RNA interference (RNAi) moleculen, die qua chemische samenstelling veel op het boodschappermolecuul lijken, en antisense oligonucleotiden (ASO), die een andere chemische samenstelling hebben, waardoor ze zich verder door de hersenen kunnen verspreiden. Beide smaken worden op hetzelfde moment door verschillende groepen over de hele wereld uitgetest.

Een ander keuze die onderzoekers moeten maken bij het ontwerpen van een gen silencing geneesmiddel is of men zich moet richten op het uitschakelen van alle huntingtine boodschappermoleculen, of alleen op diegenen die zorgen voor aanmaak van het mutante huntingtine eiwit. Het uitschakelen van alleen het mutante huntingtine gen zou veiliger zijn, maar is moeilijker te doen. Op dit moment weten we nog niet wat het beste is en daarom wordt er aan beide opties gewerkt.

Elk van beide kopieën van het huntingtine gen - één van moeder en één van vader- wordt een "allel" genoemd. Geneesmiddelen die alleen het mutante huntingtine boodschappermolecuul aanpakken noemt men "allel-specifiek", als beide huntingtine boodschappermoleculen uitgezet worden spreekt men van "allel-nonspecifiek".

Dr. Davidson's gen silencing geneesmiddel is een **RNAi** geneesmiddel dat **allel-nonspecifiek** is.

## De klinische studie

Zoals eerder beschreven moeten de RNAi moleculen direct in de hersenen geïnjecteerd worden. Het onderzoeksteam onder leiding van Dr. Davidson heeft ervoor gekozen de RNAi moleculen in het putamen te injecteren. Het putamen is een onderdeel diep in het brein dat cruciaal is bij de beheersing van bewegingen en een rol speelt in het begin van de ziekte. Om verspreiding van het geneesmiddel in het brein te bevorderen, werd deze ingepakt in een uitgeschakeld virus, AAV genaamd.

Het doel van deze klinische studie was niet het aantonen of het geneesmiddel de progressie van de ZvH vertraagd, maar om de veiligheid aan te tonen. De dieren in deze klinische test hadden daarom geen abnormaal huntingtine gen, maar twee normale kopieën van het huntingtine gen.

Twaalf resusapen werden geïnjecteerd - vier werden met het in een virus ingepakte geneesmiddel geïnjecteerd, vier met een placebo in het virus en 4 werden met alleen een zoutoplossing geïnjecteerd. Elke resusaap kreeg 6 injecties per keer - 3 in het linker putamen en 3 in het rechter putamen.

Voor de injecties werd de fijne motoriek van de apen bepaald door te meten hoe snel de dieren een snoepje van een metalen staaf af konden halen. Bewegingssensoren in een halsband werden gebruikt om de hoeveelheid bewegingen per dag te meten. Een neurologische test zoals die bij patiënten met de ZvH gebruikt wordt, werd speciaal voor deze apen herontworpen om kleine subtiele bewegingen te meten. Belangrijk is, dat de onderzoekers die de metingen uitvoerden, niet wisten welke behandeling de geteste apen hadden gehad.

## Het geneesmiddel treft zijn doel

Zes weken na de injecties werden de hersenen van de resusapen onderzocht onder de microscoop. De resultaten waren goed - in de behandelde apen werd rondom de plaats waar het geneesmiddel geïnjecteerd was een halvering gemeten van het aantal huntingtine boodschappermoleculen vergeleken met de onbehandelde apen. Bemoedigend was dat er aanwijzingen waren dat het geneesmiddel zich langs de neuronen van het putamen had verspreid tot in de naastgelegen hersengebieden.

## Het geneesmiddel was veilig



*Deze klinische studie in primaten vormt samen met de andere 2 klinische studies die tijdens het ZvH wereldcongres zijn aangekondigd een essentieel geheel om de puzzel betreffende het uitzetten van het huntingtine gen op te lossen. Er zijn nog grote stappen te maken, maar de ontwikkelingen zijn veelbelovend.*

Logischerwijs waren alle apen een week nadat ze geopereerd waren minder actief, maar de apen die het actieve geneesmiddel gekregen hadden deden het niet slechter dan de andere apen en ze waren na de operatie allemaal vrij snel weer de oude. De behandelde apen deden het niet slechter in de bewegingstesten gedurende de 6 weken observatie, wat suggereert dat het geneesmiddel veilig was. Verder waren er geen aanwijzingen voor ontstekingsreacties of extra schade aan neuronen in de behandelde apen.

De onderzoekers waren zo slim geweest om een extra test toe te voegen om te meten of er een afname was in het vermogen om nieuwe bewegingen te leren - een hoofdfunctie van het putamen. Naast de hierboven beschreven snoep aan een staaf test, werden de apen onderworpen aan een meer ingewikkelde test, waarbij snoepjes van een staaf gebogen in de vorm van een vraagteken afgehaald moesten worden. Geruststellend genoeg werd deze test door de behandelde apen net zo goed geleerd als door de andere apen.

## Waren er ook nadelen?

Ook al was de studie succesvol in het aantonen van de veiligheid, toch zijn er een aantal bedenkingen het vermelden waard. Zo kreeg één van de apen die een placebo geïnjecteerd kreeg, problemen met het bewegen van zijn been - waarschijnlijk het gevolg van het injecteren in de hersenen. Dit bevestigt nog maar eens dat een operatie in de hersenen geen kleinigheid is.

En ook al verspreidde het geneesmiddel zich zoals van tevoren werd verwacht, het totale volume van het brein dat door het geneesmiddel werd bereikt was nog steeds klein en het middel bereikte niet de verder gelegen gebieden waarvan bekend is dat ze zijn aangedaan in patiënten met de ZvH, zoals de hersenschors - de gekronkelde oppervlakte van het brein. Het vergroten van de schaal van deze klinische studies naar menselijke hersenen - die nog veel groter zijn dan die van apen - blijft een uitdaging.

Als laatste is het nog belangrijk te herhalen dat deze studie ons niet kan vertellen of dit geneesmiddel ook echt de ZvH kan voorkomen of vertragen - de geteste apen in deze studie hadden 2 normale kopieën van het huntingtine gen.

## **Je wacht eeuwig op een klinische studie naar gen silencing in primaten....**

... en dan zijn het er ineens drie tegelijk.

Dr. Davidsons werk is de eerste ZvH gerelateerde klinische studie naar gen silencing in primaten die gepubliceerd is in een wetenschappelijk tijdschrift. Maar tijdens het laatste ZvH wereldcongres in Melbourne hebben twee andere onderzoeksgroepen die aan gen silencing in apen werken vergelijkbare successen medegedeeld.

Een team van onderzoekers van de universiteit van Kentucky, samenwerkend met het chirurgische implantaten producerende bedrijf Medtronic, hebben ook het effect onderzocht van allel-nonspecifieke RNAi gedurende de zes maanden en vonden geen zorgwekkende bijwerkingen. Ondertussen kondigde Isis Pharmaceuticals uit Californie aan dat een ASO geneesmiddel dat werd geïnjecteerd in de ruggenmergvloeistof - een relatief eenvoudige procedure - resulteerde in een halvering van het huntingtine boodschappermolecuul in het gehele brein. Het wachten is echter nog op de eerste gepubliceerde resultaten voordat we harde conclusies over deze studies kunnen trekken.

## **Samenvattend**

Het zijn spannende tijden. Gen silencing geneesmiddelen zijn reeds goedgekeurd voor verschillende andere ziektes bij mensen en er loopt al ruim een jaar een klinische studie in patiënten met een motorische zenuwziekte - net als de ZvH een neurodegeneratieve aandoening.

Het had net zo goed gekund dat de resultaten van de klinische onderzoeken in de resusapen geleid zouden hebben tot bezwaren om klinische studies in patiënten te starten

- maar in plaats daarvan hebben alle 3 de onderzoeken aangetoond dat het geneesmiddel op een veilige manier doet wat het moet doen in grote, complexe breinen.

Om voort te borduren op deze successen zijn er nu plannen in de maak voor klinische gen silencing studies bij mensen. Waarschijnlijk kunnen deze studies binnen twee jaar starten in een kleine groep ZvH patiënten. Als alles naar wens gaat, zullen grotere klinische studies volgen tot er genoeg bewijs is om door de autoriteiten als geneesmiddel goedgekeurd te worden.

Let op: er kan nog heel veel mis gaan en er zijn nog veel hordes te nemen. Maar tot nu toe ziet het er veelbelovend uit en blijft gen silencing één van de beste kandidaten in de zoektocht naar een geneesmiddel wat het verloop van de ZvH vertraagd.

---

*Dr. Carroll heeft het artikel verwerkt. Hij doet onderzoek naar het gebruik van ASO en allel-specifieke uitschakeling als therapie voor de ZvH. Dit artikel is opgezet zonder dat hij hierbij betrokken was en zijn onderzoek en wetenschappelijke publicaties zijn niet gebruikt voor het schrijven van dit artikel. Zijn bewerkingen hebben de essentie van de onderwerpen en technieken in het artikel niet gewijzigd. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**neurodegeneratieve** ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

**placebo** is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.

**putamen** Deel van het striatum, een diepgelegen hersengebied, belangrijk voor bewegingscontrole, dat vroeg in de loop van de ZvH wordt aangetast

**allel** een van de twee kopieën van een gen

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

**AAV** breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 4 november 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/058>