

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

Gentherapie samen met stamcellen succesvol tegen leveraandoening



Onderzoekers combineren gentherapie en stamcellen tegen genetische leverziekte. Zou zo een aanpak kunnen werken in Zv

Geschreven door Dr Michael Orth op 2 maart 2012

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Sidhartha Chafekar

Origineel gepubliceerd op 26 december 2011

Gentherapie kan spelfouten herstellen in ons DNA, terwijl stamcellen veelbelovend zijn voor orgaantransplantaties zonder medicijnen die het immuunsysteem onderdrukken. Wetenschappers hebben deze technieken nu gecombineerd tegen een genetische leveraandoening. Maar verschillende hindernissen moeten nog overwonnen worden voordat dit kan werken in de ziekte van Huntington.

Precisie gentherapie

De ziekte van Huntington (ZvH) is een van vele aandoeningen die veroorzaakt worden door een genetische fout. Een fout in het genetische recept voor het huntingtine eiwit veroorzaakt de ziekte. Alle cellen hebben deze fout in hun erfelijk materiaal en maken daarom het abnormale eiwit.

Ons gezond verstand zegt dat het mogelijk moet zijn om gewoon de cel binnen te gaan om operatief het foute stukje te verwijderen. Maar als je bedenkt hoe groot het hele genoom is (6 miljard letters) in vergelijking met het kleine extra stukje van de ZvH-mutatie (een paar dozijn extra letters), is het eigenlijk zoeken naar een naald in een hooiberg.

Technieken die zo'n prestatie mogelijk maken, zijn de afgelopen jaren verbeterd en het is nu mogelijk om een precieze 'genetische operatie' uit te voeren in een reageerbuisje. Maar er zijn nog een aantal uitdagingen, zoals de complexe genetische manipulaties die nodig zijn om de gewenste veranderingen te bereiken, de dosis geluk die nodig is om de mutatie op een juiste wijze te verwijderen, en het risico dat achtergebleven genetisch 'gereedschap' schade veroorzaakt.



Wetenschappers kunnen nu door DNA te wijzigen genetische fouten repareren

Stamcellen

Stamcellen kunnen zich delen in nieuwe stamcellen en zich ontwikkelen tot gespecialiseerde cellen, waaronder neuronen.

Een mens ontwikkelt zich uit embryonale stamcellen in de baarmoeder; deze stamcellen kunnen elk type weefsel vormen. Maar zelfs als volwassenen hebben we stamcellen in al onze organen. Onze kennis van stamcellen is sterk toegenomen in de afgelopen paar jaar.

Het is tegenwoordig bijvoorbeeld mogelijk om een stukje huid of een plukje haar te nemen, en met een speciale behandeling de stamcellen in de huid of haarzakjes ervan te overtuigen zich te ontwikkelen tot een ander soort weefsel. Deze cellen worden 'induceerbare pluripotente stamcellen' of iPS cellen genoemd.

Zoals besproken in een recent HDBuzz artikel, wordt stamceltechnologie op het moment gebruikt om medische aandoeningen waaronder ZvH te bestuderen en in de toekomst kan het ook leiden tot een behandeling. Stamcellen worden feitelijk al gebruikt om bepaalde bloedziektes te behandelen. In theorie zouden stamcellen gebruikt kunnen worden om hele organen, of gedeeltes ervan, opnieuw te laten groeien.

Nieuwe hersenen maken, of stamcellen gebruiken om hersenen te repareren ligt nog ver buiten onze mogelijkheden. Een ander probleem bij de ZvH, een genetische aandoening, is dat eigen stamcellen van de patient niet gebruikt kunnen worden omdat zij ook de genetische fout in zich hebben.

Twee heilige gralen combineren

Voor de eerste keer hebben onderzoekers van het Wellcome Trust Sanger Instituut en de Universiteit van Cambridge stamceltechnologie gecombineerd met 'precizie gentherapie'. Hun resultaten zijn onlangs gepubliceerd in het tijdschrift Nature.

Zij bestudeerden een bepaalde leverziekte, alpha-1-antitrypsine deficiëntie, of alpha-1.

Alpha-1 wordt veroorzaakt door een fout in een enkel paar van genetische letters. Daardoor raakt een eiwit, normaal gesproken gemaakt in de lever en uitgescheiden om de rest van het lichaam te beschermen tegen schade, verstrikt in de lever en veroorzaakt daar lever cirrose. Alpha-1 is een van de meest voorkomende genetische aandoeningen, en treft ongeveer 1 op de 2000 mensen. De enige beschikbare behandeling is momenteel een levertransplantatie; dit is een zware operatie en betekent levenslang medicijnen slikken om afstoting te voorkomen.

De onderzoekers, geleid door Dr. Ludovic Vallier, namen een huidcel van een alpha-1-patiënt en veranderden dit in een stamcel. Ze gebruikten vervolgens zeer verfijnd genetisch gereedschap als een moleculair operatiemes om de mutatie er uit te snijden en te vervangen met de correcte genetische letters. De stamcellen werden daarna behandeld zodat ze levercellen vormden. Ze voerden hun werk als levercel perfect uit, inclusief de normale productie en uitscheiding van het gezonde eiwit.

Deze cellen werden vervolgens geïnjecteerd in muizen alwaar ze zich in de lever nestelden en vele weken normaal functioneerden.

Als dit ontwikkeld kan worden tot een therapie voor alpha-1, dan zou dit een veel betere optie zijn dan een transplantatie. Door eigen stamcellen van de patiënt te gebruiken is het niet meer nodig om medicijnen te slikken die het immuunsysteem onderdrukken.

Wat betekent dit voor de Ziekte van Huntington?

Deze resultaten zijn natuurlijk vooral hoopvol voor mensen met een genetisch leveraandoening. Ze vormen echter ook belangrijk bewijs dat de combinatie van stamcellen en gentherapie te gebruiken is om behandelingen te creëren, die met wat aanpassingen ook gebruikt kunnen worden voor andere genetische aandoeningen.

Vele vragen moeten nog beantwoord worden voordat dit een reële behandelingsoptie wordt voor de Ziekte van Huntington.

Een algemeen geldend risico wat betreft het gebruik van stamcellen is dat ze misschien tumorvorming kunnen veroorzaken.

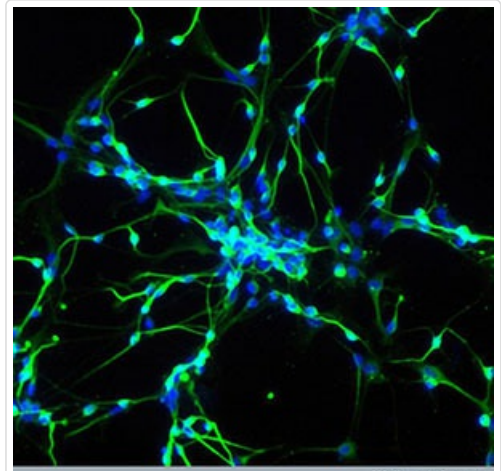
Voor mensen met ZvH ligt de situatie zelfs nog gecompliceerder, omdat de hersenen in tegenstelling tot de lever voornamelijk bestaat uit cellen die niet meer kunnen delen. In de lever is continu een proces van zelf-vernieuwing gaande. Als je levercellen, vrij van genetische mutaties, introduceert, kunnen ze zich aansluiten bij dit zelf-vernieuwingsproces. In de hersenen is, voor zover we weten, niet veel zelf-vernieuwing gaande, dat op deze manier aangewend kan worden.

Sommige onderzoeken in de ZvH hebben geprobeerd embryonale stamcellen te gebruiken ter vervanging van ongezonde hersencellen in het striatum - het gedeelte van de hersenen dat door de ZvH is aangedaan. Resultaten waren wisselend, en we beginnen nu pas de moeilijkheden te begrijpen die komen kijken bij het gebruik van stamcellen om verloren hersencellen te vervangen de hersenen te 'herprogrammeren'.

Maar het is interessant om te speculeren dat, naast het vermijden van immuun-onderdrukkende medicijnen, het inplanten van eigen stamcellen beter kan zijn dan het krijgen van andermans stamcellen.

Een belangrijke extra horde is dat de ZvH veroorzaakt wordt door schadelijke effecten van een gemuteerd eiwit, terwijl het grootste probleem in alpha-1 is een ontbrekend eiwit. Het is een grotere uitdaging om giftige effecten te keren of te voorkomen dan om iets te vervangen dat ontbreekt.

Valliers onderzoeksgroep is er op een overtuigende manier in geslaagd om twee geavanceerde



Gentherapie in combinatie met stamcellen biedt vooruitzichten om patiënten te behandelen met hun eigen 'gerepareerde' cellen - maar veel hindernissen moeten nog overwonnen worden voor het gebruikt kan worden in ZvH. Foto of beeldvorming: Yirui Sun, Wellcome Images

nieuwe technieken - stamcellen en precisie gen therapie - te combineren. Maar er is nog een lange weg te gaan mensen met een genetische lever aandoening en zelfs een langere weg voor ZvH-patienten, voordat we een afspraak kunnen maken met een 'genetische chirurg'.

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

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

stamcellen Cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)

alpha-1 Een eiwit dat defect is in een genetische ziekte die alfa-1-antitrypsine-deficiëntie heet, en de lever en longen aantast.

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.

© HDBuzz 2011-2018. 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

Gegenereerd op 20 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/065>