HDBuzz

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

Dubbel succes voor Huntington RNAi gene silencing

2x goed nieuws RNAi gene silencing in de ZvH: Veilig gedurende 6 maanden, en behandeling grotere hersengebieden mogel

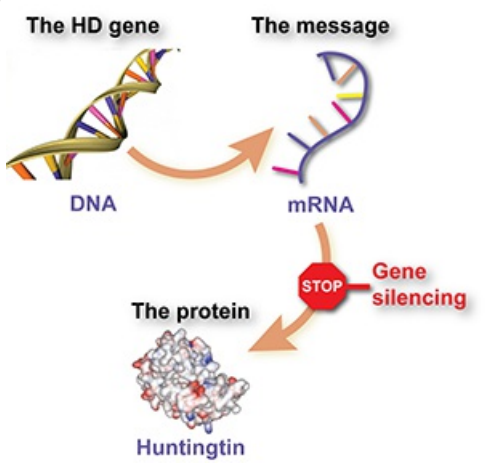
Geschreven door Dr Ed Wild op 21 september 2012
Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Melvin Evers
Origineel gepubliceerd op 24 januari 2012

De meeste ZvH onderzoekers zijn erg enthausiast over het idee om het huntingtine gen "uit te schakelen" en zo de productie van schadelijk huntingtine eiwit te verminderen. Twee uitdagingen - veiligheid en levering - zijn nu dichter bij een oplossing dankzij de samenwerking tussen academici en bedrijfsonderzoekers.

Wij zijn grote fans van het uitschakelen van het huntingtine gen (gene silencing). Zoals veel onderzoekers naar de ZvH denken wij dat deze methode hoogstwaarschijnlijk kan leiden tot een effecieve behandeling voor de ZvH.

Gen silencing wordt bewerkstelligd door middel van speciaal ontwikkelde medicijnen die het boodschappersmolecuul, het RNA, aanpakken. Dit RNA wordt gemaakt door het Huntington gen en zorgt voor aanmaak van het schadelijke huntingtine eiwit. Het effect van het medicijn is dat cellen minder van dit eiwit produceren.

Simpel gezegd, gene silencing werkt als een stopteken voor mutant huntingtine



Gene silencing vermindert huntingtine aanmaak door RNA boodschappermoleculen te blokkeren, zodat deze niet meer door de cellen afgelezen kunnen worden

Snelle ontwikkeling

Tot op heden hebben verschillende vormen van gene silencing voor de ZvH alle hindernissen genomen. Het wordt nu in verschillende ZvH muis- en ratmodellen getest, en niet alleen de ontwikkeling van de ziekte wordt vertraagd, ook verbetering van symptomen en herstel van hersenschade is zichtbaar. Het lijkt dat de hersenen daadwerkelijk kunnen herstellen -tot op een bepaald niveau- door alleen de hoeveelheid schadelijk eiwit een beetje te verlagen.

De laatste hindernissen

Verschillende onderzoeksteams staan op het punt te starten met patiënt gebonden onderzoek naar gene silencing in de ZvH. Maar voordat dit kan plaatsvinden dienen er nog enkele horden genomen te worden.

De eerste is **veiligheid**. Onverwachte bijwerkingen zijn altijd mogelijk en kunnen zeer problematisch zijn omdat we hier praten over medicijnen die direct in het zenuwstelsel geinjecteerd worden en interacteren met de genetische machinekamer in onze cellen.

Een andere is **levering**. Gene silencing medicijnen kunnen niet in tabletvorm of via injectie in het bloed toegediend worden, omdat ze niet zouden doordringen tot in de hersenen. Daarom moeten ze rechtstreeks in het zenuwstelsel ingebracht worden. Afhankelijk van de structuur van de medicatie betekent dit dat er een operatie plaats moet vinden om de naalden of buisjes in het ruggenmerg of schedel in te brengen. Dit klinkt drastisch, maar als de behandeling effectief is, is dit het waard.

Het leveringsprobleem stopt daar echter niet, omdat het medicijn vanuit het hoofd ook nog **binnen in** de hersencellen moet geraken om daar genetisch te kunnen toveren.

Het gene silencing menu

Gene silencing onderzoekers zullen verschillende keuzes moeten maken voordat ze kunnen beginnen met een behandelingsstudie. Hier een checklist om jullie te helpen in de toekomst nieuwe publicaties beter te begrijpen.

Als eerste zullen we moeten beslissen hoe de **structuur** van de medicatie zal zijn. Er zijn twee basis mogelijkheden: (1) **RNAi** medicijnen, die chemisch gelijk zijn aan de RNA moleculen in het lichaam en (2) **ASO** medicijnen, welke een klein beetje verschillen maar beter door de cellen opgenomen worden.

De tweede keuze is welk **doelwit** te kiezen: beide kopieën van het huntingtine gen of alleen het gemuteerde. Het aanpakken van beiden - wat **on-specifiek uitschakelen** genoemd wordt - is gemakkelijker, maar het uitschakelen van het normale' gen kan schadelijk zijn. Aanpakken van alleen het mutante gen - genaamd **allel-specifieke uitschakeling** - is waarschijnlijk veiliger, maar moelijker voor elkaar te krijgen.

De derde keuze is **bestemming** - waar zal de medicatie heen gaan? RNAi medicatie dringt uit zichzelf niet zo diep door in het hersengebied en zal dus rechtstreeks tot op de juiste plaats ingebracht moeten worden. Medicijnen die verder doordringen, zoals ASO's, kunnen geinjecteerd worden in het vocht rond de hersenen, of als we geluk hebben, in het ruggenmerg.

Als vierde zullen we keuzes moeten maken betreffende de **distibutie**. Zullen we de medicatie toedienen, verpakt in een virus, of onder druk met behulp van een pompje om zo de distributie in de hersenen te verbeteren?

De vijfde keuze is het **behandelingsregime**. Moeten we de medicatie toedienen door middel van een eenmalige behandeling of door infusie gedurende weken/maanden? Dusverre weten we nog niet hoe lang het effect aanhoudt, dit zal dus uitgezocht moeten worden door de verschillende regimes te vergelijken.

Als je over gene silencing leest is het handig vantevoren uit te zoeken welke van bovenstaande opties te gebruiken bij elke keuze.

Drie tegelijk

Tijdens het recente wereld congres over de ZvH in Melbourne heeft HDBuzz bericht over boeiende presentaties van verschillende gene silencing groepen. Vervolgens hebben we in november het nieuws gebracht over de eerste veiligheidsstudies met huntingtine gene silencing door middel van RNAi in de hersenen van primaten.

Nu zijn nog twee wetenschappelijke artikelen gepubliceerd - beiden als resultaat van een samenwerking van academische onderzoekers en biotechnologie bedrijven. Bij beide artikelen is het bedrijf Medtronic uit Minneapolis betrokken, samen met het team van Dr. Zheming Zhang van de Universiteit van Kentucky.

> “Met een simpele injectie reikt RNAi medicatie verder dan men zou verwachten. Veel verder zelfs.”

Zes maanden veiligheid

Het verslag uit november over RNAi veiligheid in primaten betrof een nogal korte studie van zes weken. De nieuwe studie door Medtronic en Zhang’s team, in het tijschrift Brain, is ook uitgevoerd in resusapen, maar heeft zes maanden geduurd.

Laten we naar de studies van de onderzoekers kijken, gebruikmakende van de checklist:

1. Structuur: dit was een studie met een RNAi medicijn.
2. Doelwit: beiden kopieën van het gen werden aangepakt - on-specifieke uitschakeling.
3. Bestemming: het gedeelte van het brein - om precies te zijn het striatum, wat in een vroeg stadium bij ZvH patiënten aangedaan is.
4. Distributie: het medicijn was ingepakt in een leeg virus, AAV2 genaamd.
5. Behandelingsregime: Een eenmalige injectie in vijf gebieden aan beide kanten van het brein.

Het is ook het vermelden waard dat ‘normale’ apen gebruikt werden, zonder een verlengde kopie van het huntingtine gen. In deze studie konden dus alleen eiwit veranderingen en veiligheid gemeten worden - het kan niet een verbetering in patiënten voorspellen.

Na behandeling werden de apen zes maanden geobserveerd, specifiek hun algehele gezondheid en controle over bewegingen. De operatie werd goed verdragen en er leken geen nieuwe problemen leken op te treden in de behandelde dieren.

Zoals gehoopt daalden de huntingtine eiwit hoeveelheden significant in de behandelde gebieden. In elke injectieplaats daalden de eiwitniveaus in een gebied met een grootte van 6 millimeter , wat ongeveer overeenkomt met een hersengebied ter grootte van drie M&M’s. Dit lijkt misschien niet veel, maar in het menselijk brein kan dit een groot verschil maken, en bedenk dat de meting werd uitgevoerd 6 maanden na de eenmalige behandeling.

Gelukkig veroorzaakte de medicatie geen schadelijke veranderingen zoals ontsteking, infectie of neuronale schade.

De medicatie deed dus zijn werk en verminderde eiwit niveaus, en de behandeling leek geen schadelijke bijwerkingen te veroorzaken. De auteurs vermoeden dat dit gelijk staat aan 18 menselijke maanden. Klinkt goed - maar de auteurs benadrukken dat het in mensen zelfs langer kan duren voordat goede of slechte effecten zichtbaar worden.

Een vernieuwende distributiemethode

Een andere nieuwe publicatie komt van een drievoudige samenwerking tussen een team van de Universiteit van Kentucky, Medtronic en het RNAi medicatie bedrijf Alnylam Pharmaceuticals. Dit is gepubliceerd in het tijdschrift Experimental Neurology.

Deze studie bestaat ook uit on-specifieke uitschakeling door middel van RNAi na distributie in het striatum van apen.

Wat dit werk onderscheidt is de vernieuwende distributiemethode. Er werd gebruik gemaakt van een techniek genaamd **convection enhanced delivery** (**CED**) (NL: convectie verbeterde distributie). Hierbij werden buisjes door de schedel heen geplaatst rechtstreeks in de hersenen. Het bovenste gedeelte van de buis is verbonden aan een kleine pomp die doorlopend de medicatie door de buis heen drukt. Deze druk is de sleutel - het zorgt ervoor dat de medicatie zich veel verder verspreidt dan anders het geval zou zijn.

CED wordt al toegepast om chemotherapie medicatie zich verder te laten verspreiden in hersentumoren. Maar zou het ook werken om RNAi medicijnen te bezorgen?

Het meten van hersenvolumes is leuker als je dit met M&M's doet. Feitje, een melkchocolade M&M heeft een volume van ongeveer 600 kubieke millimeter.

Als eerste werd zeven dagen lang de medicatie in de hersenen gepompt. Slechts één kant van het brein werd behandeld, zodat de andere kant als vergeleikingsmateriaal gebruikt kon worden. Verschillende doses en infusie verhoudingen werden toegepast om de beste combinatie te achterhalen. Vervolgens vond er gedurende 28 dagen infusie plaats. Het pientere team bracht onschadelijke radioactieve modificaties aan in de medicijnen zodat ze exact konden meten hoe ver de medicatie zich verspreidde.

De medicatie voerde zijn taak uit en verminderde huntingine niveaus, en de buisjes en infusie zelf waren niet schadelijk voor het brein.

Echter, was dit extra gedoe met het plaatsen van buisjes en pompjes het waard - verspreidde de medicijnen zich nu verder? In het kort, ja.

Er werd gemeten dat de RNAi medicatie veel verder reikte dan men zou verwachten met eenvoudige injecties. Als beide zijden van de hersenen behandeld zouden zijn, zouden de huntingtine niveaus verminderd zijn in een gebied zo groot als elf M&M's.

In een notendop…

Voordat deze twee artikelen gepubliceerd werden, wisten we reeds dat huntingtine verminderd kan worden in apen hersenen door middel van RNAi. Nu kunnen we twee grote punten afvinken op ons wensenlijstje: Één, uitschakelen lukt en is veilig over langere periodes en twee, er zijn manieren om de medicijnen verder te verspreiden.

Wat zou er fout kunnen gaan?

Voorzichtige optimisme is hier op zijn plaats. Er zijn zeker nog enkele dingen die fout zouden kunnen gaan op weg naar of tijdens klinische studies.

Deze studies in primaten hebben aangetoond dat het verlagen van huntingtine niveaus veilig is in gezonde apen. Maar dat betekent niet dat het zeker veilig is in patiënten met de ZvH. De menselijke hersenen zijn veel groter en complexer dan apen hersenen. De behandeling zou dan ook minder effectief kunnen zijn, of gevaarlijker, eenvoudigweg door de soortverschillen.

Het is ook mogelijk dat in mensen het gezonde eiwit de hersenen op een bepaalde manier beschermt tegen zijn schadelijke broer.

De hersenen van mensen met symptomen van de ZvH zijn waarschijnlijk kwetsbaarder en ook moeilijker te opereren. De gebieden van de hersenen die behandeld moeten worden zijn kleiner dan normaal doordat deze gekrompen zijn in de ZvH. Operaties zouden daarom dan ook moeilijker en riskanter kunnen zijn.

Als laatste zou het aantonen van succes moeilijk kunnen zijn in mensen omdat de ziekte langzaam verergert en we de hersenen van een patiënt niet onder de microscoop kunnen bekijken.

Maar vergeet nooit - aan al deze problemen wordt gewerkt door een groep van de beste wetenschappelijke geesten in de wereld, en ze zijn allemaal gefocust om een effectieve behandeling voor patiënten mogelijk te maken.

2012 - het jaar van gene silencing voor de ZvH?

Zal 2012 het jaar worden van gene silencing voor patiënten met de ZvH? Zullen we één of meerdere klinische studies zien de komende maanden? Aan de hand van de voortgang dusverre, geloven we echt dat dit kan gebeuren en verschillende groepen werken er hard aan deze hoop werkelijk te maken. De eerste studies zullen klein zijn en zullen langzaam en behoedzaam uitgevoerd worden omdat veiligheid van het grootste belang is. Maar als alles goed gaat, zullen grotere studies volgen.

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

Verklarende woordenlijst

ontsteking Activatie van het immuunsysteem waarvan gedacht wordt dat het betrokken is bij ziekteproces van de ZvH.
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 kopieënvan een gen.
CED Door convectie versterkt transport (convection-enhanced delivery), een manier om door middel van druk een medicijn verder te verspreiden in de hersenen.
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
Gegenereerd op 25 april 2017 — Gedownload van https://nl.hdbuzz.net/069