

## Het uitschakelen van genen met ASO reikt verder, duurt langer

Uitschakelen van het huntingtine gen reikt verder, duurt langer en is veilig. Weldra een test op mensen?

Geschreven door Dr Nayana Lahiri 10 september 2012

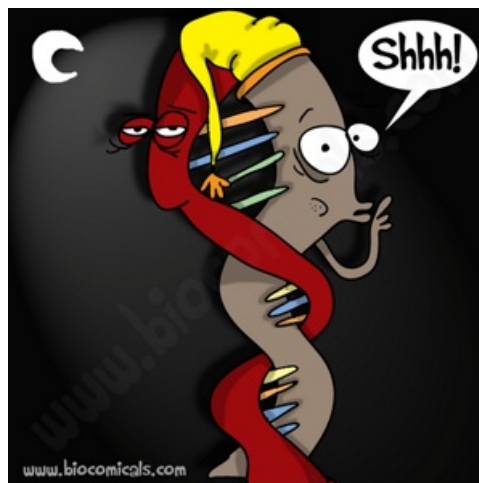
Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 21 juni 2012

**M**edicijnen die anti-sense oligonucleotides of ASO's worden genoemd zijn een manier om het gen dat de ziekte van Huntington (ZvH) veroorzaakt, uit te schakelen. Een nieuwe publicatie in het tijdschrift Neuron suggereert dat het uitschakelen van genen met ASO's dieper doordringt in de hersenen dan andere methoden, langer doorwerkt en veilig is.

We hebben reikhalzend uitgekeken naar ontwikkelingen op het gebied van het uitschakelen van genen, en we waren dan ook super enthousiast over nieuw onderzoek dat vandaag in het toptijdschrift Neuron gepubliceerd is. Een groep wetenschappers onder leiding van Dr Don Cleveland van de University of California San Diego heeft, samen met de farmaceutische bedrijven Isis pharmaceuticals, Genzyme en Novartis **anti-sense oligonucleotides (ASOs)** tegen de ZvH ontwikkelt. Dus, waar waren zij mee bezig en wat hebben zij ontdekt?

## Genetica, een korte samenvatting



*Het "uitschakelen" van het gen verantwoordelijk voor de ZvH is één van de meest beloftevolle benaderingen waar onderzoekers mee bezig zijn.*

Het Huntington gen is één van de ongeveer 25.000 DNA genenparen die coderen voor het aanmaken van eiwitten, de bouwstenen van onze cellen waaruit ons lichaam bestaat. Er zijn een paar stappen te doorlopen tussen de 'code' van het DNA en het uiteindelijke eiwit. Eén van die stappen maakt gebruik van **messenger of boodschapper DNA**, vanaf nu **mRNA** genoemd.

Het huntingtine gen is de code die door vertaling het ZvH mRNA aanmaakt. Het mRNA bepaalt hoe het huntingtine eiwit wordt gemaakt. Mensen met de ZvH hebben een normale en een verlengde kopie van het gen, zij maken daarom ook twee verschillende types mRNA aan.

Sinds het huntingtine gen bijna 20 jaar geleden werd geïdentificeerd hebben wetenschappers getracht te begrijpen wat dit gen doet, hoe het de symptomen van de ZvH veroorzaakt en hoe het effectief uitgeschakeld kan worden.

## Het gen uitschakelen

Er bestaan meerdere mogelijke methoden om het huntingtine gen uit te schakelen. De bekendste methode is waarschijnlijk **RNA interference** ook bekend als RNAi of siRNA.

Een andere benadering maakt gebruik van een iets ander molekule, **anti-sense oligonucleotides**, of **ASO's** genoemd. ASO's lijken een beetje op een kruising tussen DNA en mRNA. Chemisch lijken ze op DNA, maar ze bestaan uit slechts één streng zoals mRNA. Zoals andere medicijnen die genen uitschakelen zijn ze ontworpen om zich te hechten aan het ZvH mRNA en om aan de cel de opdracht te geven dit mRNA te vernietigen zodat het abnormale huntingtine eiwit nooit kan worden aangemaakt.

De theorie hierachter is dat als je kan verhinderen dat het huntingtine eiwit wordt aangemaakt je de schadelijke effecten aan de cel kan voorkomen en daardoor de symptomen kan verminderen of uitstellen.

In de afgelopen maanden hebben we goed nieuws gehoord van verschillende groepen die werken aan RNAi medicijnen, maar tot voor kort werd daar door de wetenschappers niet veel over gepubliceerd. Dit veranderde door deze recente publicatie die ons een stand van zaken brengt over de vorderingen gemaakt gedurende vele jaren hard werken.

Klinische proeven van ASO's op mensen met andere neurologische aandoeningen zijn al begonnen, maar de situatie in HD werd vertraagd door een aantal onbeantwoorde vragen.

## Het effect van ASO's

In dit gloednieuwe werk heeft een groep handige onderzoekers gezocht naar de effecten van het gebruik van de ASO's in 3 verschillende ZvH muismodellen en ook in een apenmodel (na mensen het beste model om studies op te verrichten), met als doel

antwoorden te vinden op een aantal vragen.

Bij apen werd het geneesmiddel geïnjecteerd in het ruggemergvocht - een veel minder invasieve methode dan het injecteren in de hersenen, en zeker te verkiezen bij behandeling van mensen.

“ASO grijpt in op delen van de hersenen die door andere gen-uitschakeltechnieken niet worden bereikt.”

### **1. Wat gebeurt er als je een ASO infuseert (=inbrengt of laat insijpelen), en hoe lang blijft het werkzaam?**

Wel, ze infuseerden ASO's in de hersenventrikels (met vocht gevulde ruimten in de hersenen) gedurende twee tot drie weken. Dit leidde tot verlaagde concentraties van het abnormale huntingtine eiwit in verschillende belangrijke gebieden in de hersenen met inbegrip van het striatum, dat door de ZvH zeer aangetast wordt. ASO's waren in staat zich verder in de hersenen te verspreiden dan wat we met RNAi medicijnen hadden waargenomen.

Tevens bleven de concentraties laag voor een langere tijd, tot 3 maanden na het stoppen van de infusie.

### **2. En wat gebeurde met de symptomen?**

Onderzoekers zijn in staat om symptomen bij diermodellen op te volgen met behulp van testen die de bewegingen en het gedrag meten. In vergelijking met hun onbehandelde soortgenoten werd een verbetering vastgesteld bij met ASO's behandelde dieren. Bovendien werd de verbetering gedurende een langere tijd volgehouden toen de eiwitniveau's niet meer verlaagd waren. Enige maanden nadat het gemuteerde eiwit was teruggekeerd naar het niveau van voor de behandeling, vertoonden de symptomen nog steeds een verbetering.

Dit ondersteunt de opvatting dat hersenen misschien slechts in beperkte mate geholpen moeten worden om de gevolgen van het huntingtine gen te overwinnen. Een prominente ZvH onderzoeker, Carl Johnson, bedacht de term \* 'huntingtine vakantie' \* om te suggereren dat een korte onderbreking van het schadelijke eiwit voldoende kan zijn om de balans te doen overslaan ten gunste van een herstel.

### **3. Wanneer is de beste tijd voor een behandeling?**

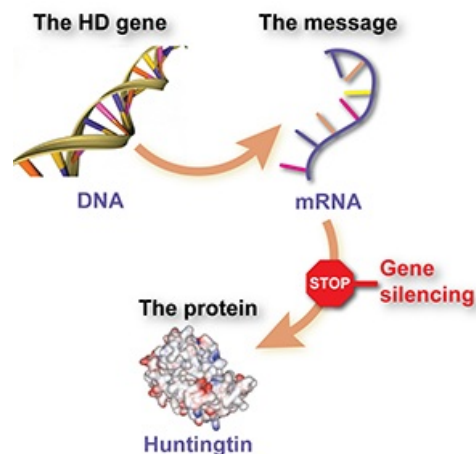
Deze studie suggereert dat een vroegtijdige behandeling waarschijnlijk beter is.

Motorische symptomen in één bepaald muismodel verbeterden binnen een maand na de behandeling, en verbeterden verder totdat de ZvH muizen er niet anders uitzagen dan normale muizen. Gedragssymptomen waren verdwenen 2 maanden na de behandeling.

Als oudere muizen met meer symptomen werden behandeld verbeterden hun motorische en gedragsmatige symptomen, maar het duurde veel langer voor deze verbeteringen zichtbaar werden, en het behaalde resultaat bleek minder goed dan dat van de jongere, gezondere muizen.

\*4. Wat gebeurt er als je het “normale” mRNA blokkeert?

Dit is één van de belangrijke vragen die ons tegenhouden om met humane studies van de ZvH te beginnen. Wij weten dat het huntingtine eiwit essentieel is voor de ontwikkeling, want embryo's van muismodellen die geen huntingtine aanmaken sterven voor ze worden geboren. Is het veilig om bij volwassenen de productie uit te schakelen van zowel het normale als het abnormale eiwit?



*In dit werk worden ASO medicijnen gebruikt om het ZvH gen uit te schakelen. De medicijnen hechten zich aan de mRNA molecule (messenger of boodschapper RNA molecule). Hierdoor vernietigt de cel het bericht en wordt het eiwit niet aangemaakt.*

Dankzij dit werk en het werk van andere onderzoekers komen wij steeds dichterbij een antwoord. Het uitschakelen gedurende maximaal 3 maanden van het normale mRNA bij gezonde apen werd goed verdragen. In de diermodellen van de ZvH heeft het uitschakelen van zowel het normale als het abnormale mRNA niets veranderd aan de mate van herstel en veroorzaakte geen slechte effecten.

Het enige mogelijke knelpunt is nu dat mensen gevoeliger kunnen zijn dan de geteste dieren voor de gevolgen van minder huntingtine. Enkel een studie met patiënten kan ons hierover duidelijkheid brengen.

## **Dit is allemaal goed nieuws**

Wij hebben nu het bewijs dat met ASO's delen van de hersenen worden bereikt waar andere gen-uitschakeltechnieken niet toe komen. En dat niet alleen. Korte termijn infusie met ASO's bij ZvH diermodellen was voldoende om de voortgang van de symptomen van de ziekte te vertragen. En de verbeteringen van de symptomen duurt veel langer dan verwacht, zelfs nadat het niveau van het gemuteerde huntingtine eiwit terug keerde naar normaal.

# Wat nu?

We weten dat mensen die drager zijn van de verlengde ZvH-gen perfect gezond kunnen blijven gedurende vele jaren, ondanks dat het abnormale huntingtine eiwit vanaf de geboorte geproduceerd wordt.

Misschien is een eenmalige behandeling of één behandeling per jaar voldoende om de “klok terug op nul” te zetten door de productie van het huntingtine eiwit lang genoeg te blokkeren zodat cellen kunnen herstellen. De volgende fase in het onderzoek van deze groep zal zijn om te bepalen hoe lang het effect van een enkele ASO injectie zal duren.

Dit werk suggereert ook dat infusie van het ASO medicijn in het ruggemergvocht zou volstaan. Dat is geen eenvoudige behandeling, maar wel relatief eenvoudig in vergelijking met het plaatsen van buisjes en pompen om een geneesmiddel direct in de hersenen in te brengen.

We moeten bepalen hoeveel ASO nodig zal zijn om een effect te veroorzaken bij mensen, wanneer en hoe lang het moet worden toegediend, en of het geen onverwachte neveneffecten zal veroorzaken.

Het lijkt erop dat we steeds dichterbij gen-uitschakelstudies in mensen komen. En met verschillende groepen die dicht bij het begin van humane studies staan, en die popelen om als eerste hun medicijn te testen bij patiënten, is het echt een spannende tijd voor gen-uitschakeling bij de ZvH.

---

*De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)*

---

## GLOSSARIUM

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

**neuron** hersencel die informatie opslaat en doorgeeft

**embryo** vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, bestaat slechts uit een paar cellen

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

**siRNA** Een manier om genen uit te schakelen met behulp van speciaal ontworpen RNA moleculen – lijkt op DNA, maar met slechts een enkele streng - die zich richten op de boodschappermoleculen in de cellen en hen opdragen een bepaald eiwit niet te maken

**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

© HDBuzz 2011-2021. 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 1 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/087>