

## Schieten op de boodschapper met enkel-streng RNA gen-uitschakeling

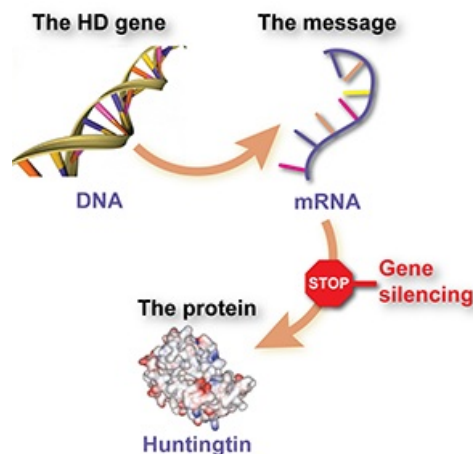
Nieuwe 'enkel-streng RNA' gen-uitschakelings medicijnen kunnen veiligere & effectievere behandeling voor de ZvH zijn.

Geschreven door Dr Nayana Lahiri 10 november 2012 Bewerkt door Professor Ed Wild  
Vertaald door Hans van der Leer Origineel gepubliceerd op 24 september 2012

**N**a grote stappen voorwaarts in de afgelopen jaren, naderen we klinisch onderzoek bij ZvH patiënten voor het verminderen van huntingtine eiwit of 'gen uitschakeling' als potentiële therapie voor de ZvH. Nieuwere, betere en veiligere technieken zijn altijd welkom en de aankondiging van 'enkel-streng RNA' gen-uitschakeling zorgt voor behoorlijk wat opwinding in de wetenschap. Waar gaat dit allemaal over?

Gen uitschakelende medicijnen werken door cellen te "vertellen" geen huntingtine meer aan te maken, de oorzaak van het ontstaan van de ZvH. Zij doen dit door het eiwit-makende mechanisme van de cellen te beïnvloeden.

Er bestaan twee belangrijke soorten gen-uitschakelende medicijnen: **anti-sense oligonucleotides** (ASO's) en **RNA interference** (RNAi). Dit artikel gaat over RNA-interferentie.



*Gen-uitschakeling reduceert de aanmaak van een gekozen eiwit, door te voorkomen dat de mRNA boodschap gelezen wordt door cellen*

Terwijl wetenschappers zo snel mogelijk met klinische studies (dus menselijk onderzoek) willen aanvangen, werken zij ook door aan de ontwikkeling van een nieuwe en hopelijk nog betere techniek om in te grijpen in het RNA. Om de verschillen te beschrijven tussen

bestaande technieken, is het noodzakelijk om uit te leggen hoe genen in staat zijn om eiwitten aan te maken.

Dus blijf bij ons - het zal het waard zijn!

## **Wat zijn DNA en RNA?**

DNA is de blauwdruk om mensen te "maken". Het is een lange molecule samengesteld van samengeplakte delen, "basen" genaamd, welke 4 verschillende smaken hebben C A G en T. Dit zijn de letters waarin onze genetische code is geschreven.

De DNA "dubbele helix" bestaat uit twee strengen die naast elkaar liggen. Elke streng is een basenketting, en beide strengen worden samengehouden door chemische bindingen tussen de basen van tegenover elkaar liggende strengen. A combineert met T en C combineert met G. Om van DNA tot een eiwit te komen, dient een "werk kopie" van het DNA te worden gemaakt. De kopie wordt "Boodschapper" (eng: messenger) RNA" ofwel mRNA genoemd. RNA is nauw verwant aan het DNA, maar ziet er toch weer een beetje anders uit. mRNA is het sjabloon dat aan een cel verteld hoe een eiwit te maken. Telkens als een cel een eiwit aanmaakt -zoals huntingtine- gebeurt dit door in het RNA instructies af te lezen voor het aanmaken van het bijbehorende eiwit. Ingrijpen in het mRNA voor huntingtine ofwel "schieten op de boodschapper" belet dat het huntingtine wordt aangemaakt. Dit is de basis van gen-uitschakeling door RNA interferentie.

## **OK. Nu terug naar het uitschakelen van het gen**

Tot nu toe is er bij opRNA-gebaseerde gen-uitschakel technieken gebruik gemaakt van dubbel-streng RNA moleculen, siRNA genoemd. Dubbel streng RNA was tot nu toe noodzakelijk, omdat enkel-streng RNA werd afgebroken door de cel en via haar afvoersysteem uit de cel verwijderd werd, voordat zelfs maar met gen uitschakeling begonnen kon worden. In de cellen aangekomen moet het dubbel-streng RNA gesplitst worden, waardoor enkel-streng RNA ontstaat, dat zich kan binden aan het huntingtine mRNA boodschapper molecuul. Hierna wordt het mRNA vernietigd door een enzym uit de cel, waardoor het gemuteerde eiwit niet meer gemaakt wordt. We weten nu dat door deze manier van werken, het ZvH eiwit niveau in de cel drastisch omlaag gebracht kan worden. Waar we minder zeker van zijn is of de ongewenste streng die afgesplitst wordt ongewenste bijwerkingen heeft op de cellen. Er is een mogelijkheid dat het lichaam een aanval pleegt op de overgebleven streng en schade toebrengt. Een andere mogelijkheid is dat de overgebleven streng zich bindt aan ander mRNA en verhindert dat andere eiwitten worden aangemaakt.

Dubbel-streng siRNA moleculen dringen niet diep door in de hersenen wat het behandelen van grote hersendelen bemoeilijkt.

Een laatste probleem met dubbel-streng siRNA is dat ze op een ingewikkelde manier verpakt moeten worden om ze naar de juiste weefsels te brengen zodat ze hun werk kunnen doen.

Er bestaan studies uitgevoerd in ZvH diermodellen van muizen en apen die aantonen dat siRNA veilig is in gebruik en effect heeft, maar wetenschappers zijn voorzichtig omdat ze echt zeker willen zijn wat veiligheid betreft, voordat studies in mensen uitgevoerd worden. Het laatste wat we willen is de ZvH erger maken.




## Enkel streng siRNA

Een idee om het risico om slechte effecten tegen te gaan bij RNA interferentie is om enkel-streng siRNA te produceren. Maar hoe zouden we het stabiliteits probleem kunnen overwinnen - de irritante gewoonte van cellen om enkel-streng siRNA te vernietigen?

Na veel en hard werk, door een groep wetenschappers o.l.v. David Corey in Dallas, in samenwerking met ISIS pharmaceuticals, hebben ze net bekend gemaakt dat ze een oplossing hebben gevonden! Om je een idee te geven van de opwinding die dit teweeg bracht, werd het niet in 1 maar zelfs in 2 opeenvolgende artikelen van dezelfde uitgave van het medisch top tijdschrift **Cell** gepubliceerd. Nogal een primeur!

## Win-Win-Win?

Dat is nog niet alles, in tegenstelling tot dubbel-streng siRNA medicijnen die voorheen al getest werden, zijn de effecten van enkel-streng siRNA verspreid over de gehele hersenen in plaats van slechts een klein gedeelte rondom de injectie. Alleszins in deze muizen, zorgde enkel-streng siRNA voor een win-win: het was stabiel en verspreidde zich verder.

	Stable in cells?	Good silencing?	Spreads far?
 Double-stranded siRNA	✓	✓	✗
 Single-stranded siRNA	✗	✗	✓
 Modified Single-stranded siRNA	✓	✓	✓

*Enkel-streng siRNA medicijnen kunnen de uitschakelingskracht van dubbel-streng RNA combineren met de mogelijkheden van enkel-streng moleculen, om zich door het gehele brein te verspreiden.*

Niet tevreden met dat alleen, gingen zij verder. Door het enigszins aanpassen van hun molecuul, konden zij een enkel-streng siRNA ontwikkelen dat alleen de productie van het gemuteerde huntingtine tegenging en niet de productie van het gewone huntingtine. Zij deden dit door het siRNA te richten op de abnormale lange CAG herhaling in het Huntington-gen.

Met een enkel-streng siRNA hoeven we ons geen zorgen te maken, wat de tweede streng zou kunnen doen en door het richten op alleen het gemuteerde huntingtine mRNA is er veel minder bezorgdheid over de effecten als het gevolg van het stopzetten van de productie van het normale huntingtine.

## Wat volgt er nu?

Deze methode ziet er veilig en effectief uit in muismodellen. Nu moeten we zeker weten dat het ook veilig is in grotere diermodellen, voordat we ook maar gaan overwegen het op mensen toe te passen. Maar daar zijn we nu mee bezig!

## Overgebleven vragen

Een paar vragen zullen beantwoord moeten worden voordat enkel-streng RNA interferentie kan worden getest bij mensen.

Ten eerste, er zijn enkele andere genen waar CAG herhalingen ook een rol in spelen. We weten nog niet of het introduceren van enkel-streng siRNA die deze CAG herhalingen als doelwit hebben, per abuis, ook andere belangrijke genen zullen uitschakelen.

Ten tweede, het "afleverings" probleem. Hoe gaan we de belangrijke delen van de hersenen van een ZvH patiënt bereiken? Gelukkigterwijs zijn andere ZvH onderzoekers en wetenschappers van andere ziektebeelden hier ook mee bezig. Een proef met vergelijkbare medicijnen gemaakt van enkel-streng siRNA wordt momenteel getest bij **ALS**, een neurologische ziekte.

Tot slot, op welke manier gaan we de gevolgen van de behandelingen meten en controleren? In diermodellen kunnen we dit doen door het hersenweefsel te bekijken en meten hoeveel huntingtine er aangemaakt werd. Dit is bij mensen natuurlijk lastiger, maar top wetenschappers werken er nu aan en wij denken dat we er vrijwel klaar voor zijn om met ZvH patiënten van start te gaan.

## Meerdere potentiële toepassingen voor enkel-streng siRNA

Een laatste inblik op een andere mogelijke toepassing van enkel-streng siRNA. Wetenschappers bekijken dit ook in combinatie met stamcelonderzoek.

In principe nemen zij huidcellen van ZvH patiënten en vormen zij deze om tot zenuwcellen. Die zenuwcellen zouden dan behandeld kunnen worden met enkel-streng siRNA om de hoeveelheid van het schadelijke huntingtine te reduceren, voordat zij weer ingebracht zullen worden in de hersenen.

Het zal nog vele jaren duren voordat de **combinatie** van enkel-streng siRNA samen met deze huidcellen van patiënten als behandelwijze gebruikt kan gaan worden. Maar, het is een slim idee en laat zien dat er vele paden bewandeld worden.

Ondertussen verwachten we dat enkel-streng siRNA zich relatief snel in de richting van studies met mensen zal ontwikkelen.

---

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

---

## GLOSSARIUM

**klinisch onderzoek** zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een medicijn op mensen

**RNA interferentie** Een vorm van behandeling door gen-uitschakeling waarin speciaal ontworpen RNA moleculen gebruikt worden om een gen uit te schakelen

**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

**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 2011-2022. 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 17 januari 2022 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/099>