

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

Geven we de Ziekte van Huntington de vinger? Twee teams doen verslag over het succes van zinkvinger medicijnen in cellen en muizen



Succes in Huntington's cellen & muizen voor "zinkvinger" medicijnen die productie van het schadelijke ZvH eiwit verlage

Geschreven door Dr Ed Wild op 25 januari 2013

Bewerkt door Dr Jeff Carroll; Vertaald door Hans van der Leer

Origineel gepubliceerd op 1 november 2012

Het ontwerpen van medicijnen die onze cellen "vertellen" minder schadelijk mutant huntingtine-eiwit aan te maken is een van de meest hoopgevende benaderingen ter behandeling van de ZvH. De meest veelbelovende huntingtine-verlagende poging die tot nu toe is geprobeerd, is "schieten op de boodschapper" (RNAi), in plaats van het aanvallen van de bron van de boodschap het DNA zelf. Nu hebben twee onafhankelijke onderzoeks-groepen verslag gedaan van succes in ZvH-muizen die een impuls geven aan 'zinkvinger' medicijnen - welke directe interactie hebben met het ZvH-gen. Het is vroeg voor deze nieuwe technologie: wat weten we nu en welke uitdagingen liggen er nog voor ons?

Wat zijn in 's hemelsnaam zinkvingers?

Zink is een glimmend metaal dat wordt gevonden in 'zilveren' munten, batterijen en witte verf. Maar ons eigen lichaam gebruikt zink voor een intrigerend doel - welke onderzoekers hopen te kapen, om de Ziekte van Huntington (ZvH) te bestrijden. Het blijkt dat zink van vitaal belang is om cellen in staat te stellen de activiteits niveaus van verschillende genen in ons DNA te controleren.

Bedenk dat een gen een set van instructies is, gespeld met de chemische 'letters' A, C, G en T. Elk gen heeft een verschillende opeenvolging van letters, en cellen gebruiken met zink-bevattende eiwitten om de controle over individuele genen uit te voeren gebaseerd op hun specifieke opeenvolging van letters.

Wanneer zink aanhaakt aan een gen controlerend eiwit, vormt het 'zinkvinger-eiwitten' - zo genoemd omdat ze kunnen "porren" in de strakke gleuf tussen de twee strengen van het DNA en het stukje DNA volgorde waar ze voor gemaakt zijn kunnen raken.

Een zinkvinger kan elke set van drie letters "kietelen", afhankelijk van hoe het zink en de eiwit-deeltjes gearrangeerd zijn. Dus de ene zinkvinger kan vastplakken aan de volgorde 'ATG', terwijl een andere zou kunnen gaan voor 'CAG'.

Het spannende gedeelte is nu, dat individuele zinkvingers in volgorde kunnen worden samengevoegd. Wanneer je deze twee samenvoegt, zou je eindigen met een molecuul dat kleeft aan de 6-letter volgorde ATG-CAG.

‘Designer’ vingers

Na decennia van werk aan het decoderen en begrijpen van de werking van DNA en onze genen, kunnen wetenschappers nu synthetische zinkvingers maken, ontworpen om te plakken aan elke DNA volgorde die ze maar willen.

Sterker nog, deze synthetische zinkvinger-moleculen kunnen samengeknepen en verpakt worden samen met andere medicijnen, om zo multifunctionele DNA-bindende instrumenten te kunnen maken, die kunnen: plakken, afsnijden, lijmen en blokkeren.

Omdat de ZvH wordt veroorzaakt door één enkel gen defect, is het een goede kandidaat voor onderzoek naar zinkvinger geneesmiddelen.

De ZvH ontstaat wanneer een persoon een spelfout heeft in het gen dat cellen vertelt hoe een bepaald eiwit aan te maken - huntingtine. Wanneer een persoon teveel CAG herhalingen aan het begin het huntingtine gen heeft, wordt een schadelijke ‘mutante’ vorm van het eiwit geproduceerd, op basis van de instructies van het gen.

Het blokkeren van het ZvH-gen bij de bron

Twee groepen onderzoekers- de ene een academisch team uit Barcelona, Spanje de andere een biotech bedrijf uit **Californië** genaamd **Sangamo** - hebben zojuist succesvolle experimenten aangekondigd waarin ze met behulp van zinkvinger medicijnen het ZvH-gen beïnvloeden.

De resultaten van het Spaanse team werden onlangs gepubliceerd in het tijdschrift PNAS. Sangamo’s bevindingen werden gepresenteerd op de recente bijeenkomst in New Orleans, waar HDBuzz in het publiek aanwezig was.

Beide teams ontworpen zinkvinger-moleculen die zouden vastplakken aan de “CAG ladder” van het huntingtine gen, en de cellen zouden vertellen cellen om het gen niet af te lezen.

De zinkvinger ketens werden gekozen en aangepast om te proberen hen zoveel mogelijk te laten plakken aan de schadelijk lange CAG-herhalingen zonder ze aan andere herhalingen van normale lengte te laten plakken. Het Spaanse team noemde dit gevat een ‘moleculaire meetlint’ benadering.



Na een beetje chemisch sleutelen, heeft elk team hun beste kandidaat zinkvinger recepten getest in cellen die in een petrischaal groeiden.

Op de virus toer

Helaas, kunnen wetenschappers niet zomaar een zinkvinger medicijn ontwerpen en maken en het vervolgens op de cellen spuiten of in een pil te stoppen. Omdat het eiwitten zijn, zijn zink-vinger medicijnen groot, complex en kwetsbaar. Als je het zou slikken in een pil, zou het worden afgebroken door het spijsverteringsstelsel.

“

Zodra “zinkvinger” het heeft gemunt op een bepaalde DNA volgorde, zijn er theoretisch heel veel spannende dingen mogelijk.

”

Zelfs indien toegediend als injectie in het bloed, zou het zink-vinger-eiwit niet de hersenen kunnen bereiken, laat staan zover als de kern van onze neuronen, waar het moet zijn om zijn werk te kunnen doen.

Om dit probleem op te lossen, kunnen onderzoekers gebruik maken van virussen om op ‘mee te liften’ naar de kern van cellen.

Na het kiezen van de zinkvinger-eiwit-keten die zij willen, is het vrij eenvoudig om een DNA-volgorde te ontwerpen dat cellen zal vertellen om dat specifieke eiwit te gaan aanmaken. Die DNA-volgorde kan vervolgens in deeltjes worden geplakt van een virus genaamd AAV, welke onschadelijk is, maar goed is in het binnendringen van neuronen.

Wanneer het virus een geschikte cel ontmoet, injecteert het haar DNA lading in de cel, waarna de cel verandert in een zinkvinger-medicijn-fabriek!

Testen in cellen

Het Spaanse team stopte hun top zinkvinger kandidaten in op verschillende wijze genetisch gemanipuleerde cellen maar ook in cellen die gekweekt werden uit de huid van ZvH-patiënten. De Sangamo onderzoekers gebruikten deze ZvH- patiënt cellen ook, maar ook hersencellen van een ZvH muismodel.

De zinkvinger medicijnen van beide teams deden hun werk en verminderden de activiteit van genen die lange CAG stukken bevatten.

Effecten die het doel missen

Er is hier mogelijk een addertje onder het gras. Het huntingtine-gen is niet het enige met een lange CAG herhaling - tal van andere genen hebben diezelfde herhaling ook. Dus, een medicijn dat op CAG ladders gericht zou ook die genen kunnen uitschakelen, en dat zou meer kwaad dan goed doen.

Een gril van het huntingtine-gen kan nuttig zijn als het gaat om het vermijden van deze niet doelgerichte effecten. De CAG ladder in het huntingtine-gen start toevallig zeer dicht bij het begin van het gen, waar de effecten van zinkvinger medicijnen het sterkst zijn.

Beide groepen deden metingen om te zien of andere genen werden beïnvloed door het zinkvinger medicijn en vonden resultaten die grotendeels geruststellend waren. Eventuele effecten waren klein vergeleken met de gewenste werking op het mutante huntingtine-gen.

Kom op met die muizen

Het Spaanse team, die wat verder zijn met hun werk, bracht de dingen naar het volgende niveau door het testen van hun beste zinkvinger kandidaat in een ZvH-muismodel.

Zij gaven de muizen een enkele injectie in de hersenen, waarin virusdeeltjes zaten die volgepakt waren met DNA instructies om zinkvinger medicijn te gaan maken.

De activiteit van het mutante huntingtine-gen werd ongeveer 50% minder in de hersenen rondom de injectieplaats. Het voorkomen van aggregaten (klonten) van het mutante huntingtine eiwit werd ook 40% minder. Er was geen bewijs voor schadelijke bijwerkingen, zoals gewichtsverlies, maar de studie was te klein om te weten te komen of het zinkvinger medicijn de symptomen van de ZvH kon verbeteren.

Wacht eens even, is dit niet “gewoon” gen -uitschakeling?

Als wat je hier gelezen hebt over zinkvinger technologie je herinnert aan ‘gen uitschakeling’ of ‘huntingtine-verlagende’ methoden ter behandeling van de ZvH, geef jezelf dan een gouden ster. Wat deze groepen in principe proberen * is * ‘gen uitschakeling’, met een draai - het is direct gericht op het DNA, in plaats van gericht te zijn op een ‘boodschapper molecuul’ genaamd mRNA.

Tot nu toe zijn de meeste pogingen om de huntingtine productie te verlagen gericht geweest op het RNA boodschapper molecuul, omdat het gemakkelijker is medicijnen die op RNA zijn gericht te ontwerpen dan medicijnen die op DNA zijn gericht. RNA zweeft rond in cellen in een enkele streng, terwijl DNA verstopt ligt in onze celkernen. Bovendien hebben we RNA uitschakelings medicijnen al wat langer, en sommige hoeven niet in virusdeeltjes te worden verpakt.

Aangezien op RNA-gebaseerde genuitschakeling medicijnen, tot nu toe succesvol zijn gebleken, waarom dan alle moeite doen met de grotere uitdaging om direct op het DNA van het huntingtine-gen zelf te richten, vooral als dat betekent dat je moet werken met virusdeeltjes en grote, kwetsbare medicijnen gemaakt van eiwitten? Het is een redelijke vraag, en er zijn drie belangrijke antwoorden.



De eerste heeft te maken met het tot op de bodem willen gaan van wat de oorzaak van de ZvH is. We weten zeker dat de mutatie in het huntingtine-gen de ultieme reden is waarom mensen de ZvH krijgen. Achter het DNA aangaan met zinkvingers betekent direct ingrijpen op de bekende oorzaak van de ziekte. Terwijl RNA een essentiële stap is in het aanmaken van het mutante eiwit, is het één stap verwijderd van de uiteindelijke oorzaak. Zinkvinger enthousiastelingen geloven dat het het waard is om te proberen de extra hindernissen te nemen om op DNA gerichte medicijnen te ontwikkelen, omdat de kans bestaat dat het eindresultaat veiliger en effectiever kan worden.

De tweede heeft betrekking op RNA. Aanvankelijk namen biologen aan dat RNA zelf niet direct nuttig of schadelijk dingen doet - het zit daar eenvoudigweg als informatiedrager en wordt afgelezen door cellulaire machinerie. Maar we weten nu dat er meer aan de hand is dan dat: er zijn verschillende genetische ziekten waar het RNA direct giftig is voor cellen, in plaats van dat het simpelweg een schadelijk bericht draagt.

Terwijl iedereen het erover eens is dat het mutante huntingtine eiwit de belangrijkste oorzaak is van de schade bij de ZvH, denken sommige onderzoekers dat huntingtine-RNA een extra bron van schade kan zijn. Anderen zijn het hier niet mee eens, maar als RNA schadelijk kan zijn, lijkt ideaal om te kunnen voorkomen dat het wordt gemaakt, in plaats van het pas achteraf te moeten verwijderen.

De laatste reden is om verder te gaan dan uitschakeling alleen. Er is meer mogelijk met zinkvingers dan alleen het verminderen van genactiviteit. Zodra een zinkvinger het heeft gemunt op een bepaalde DNA-volgorde, zijn er in theorie heel veel spannende dingen mogelijk.

Denkend aan jaren verder in de toekomst, dan is het waarschijnlijk mogelijk dat zinkvingers zouden kunnen worden gebruikt om een moleculaireschaar en lijm naar het mutante ZvH-gen te sturen, om de ongewenste CAG herhalingen er “uit te knippen”. Dit staat bekend als **genoom bewerking** en het is een van de benaderingen die Sangamo en anderen interessant genoeg vinden om na te streven.

Pluspunten en minpunten

Het merendeel van de ZvH-onderzoekers die we spreken zeggen dat zinkvingers “behoorlijk cool” zijn, als manier om de ZvH te behandelen, en wij zijn geneigd het daarmee eens te zijn. Vechten tegen de ZvH op DNA-niveau, de ultieme oorzaak van het probleem, is zeker iets wat we moeten proberen en we zijn blij dat er door twee groepen onafhankelijke vooruitgang is geboekt binnen zo korte tijd.

Het is belangrijk om in gedachten te houden dat het een lange tijd zal vergen om deze technieken aan te scherpen, die nog maar aan het begin van de van de geneesmiddelen ontwikkeling zitten en het zal nog tientallen jaren duren voor dingen als genoom bewerking tot wasdom komen voor ZvH-patiënten.

Ondertussen blijft iedereen die betrokken is bij de ZvH enthousiast over de voortdurende inspanningen in de hele wereld om huntingtine niveaus te verlagen via het RNA. Deze

technieken zijn veel verder gevorderd en zouden al snel in studies bij mensen kunnen worden gebruikt.

Dr Carroll, die het artikel heeft bewerkt, heeft eerder onderzoek gedaan naar het RNA-gericht Huntington gen-uitschakeling onderzoek , en wordt genoemd in een bijbehorend octrooi. Het artikel werd opgesteld zonder zijn inbreng, en zijn onderzoek en publicaties worden niet direct in het artikel gekenmerkt. Zijn bewerking van het artikel heeft niets veranderd aan de inhoud en de wetenschappelijke nauwkeurigheid Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

genuitschakeling benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

genoom bewerking gebruik van zinkvinger enzymen om het DNA te veranderen. 'Genoom' is een woord voor al het DNA dat wij hebben.

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

© 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/103>