

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

## Belangrijke Roche-Isis deal versnelt ontwikkeling ziekte van Huntington-genuitschakeling



'ASO' genuitschakelingsmedicijnen voor de ZvH versnelt door belangrijke deal tussen Isis Pharmaceuticals en Roche

Geschreven door Dr Ed Wild op 9 april 2013

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

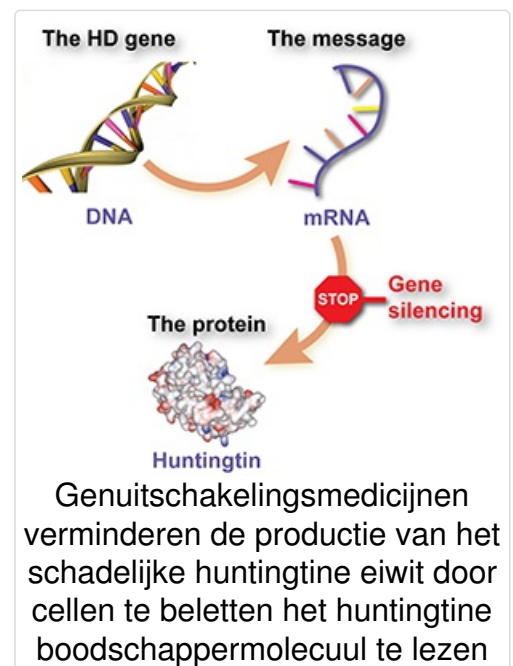
*Isis Pharmaceuticals en Roche hebben een grote miljoenen deal aangekondigd om de ontwikkeling van 'genuitschakelingsmedicijnen' voor menselijke klinische proeven te ondersteunen. Dit is belangrijk nieuws dat de toekomst van deze spannende medicijnen tegen de ziekte van Huntington zeker stelt.*

Wanneer je honderd onderzoekers naar ziekte van Huntington zou vragen wat de meest veelbelovende aanpak is om de ziekte van Huntington te voorkomen of genezen, dan zouden ze bijna allemaal 'genuitschakeling', ook wel bekend als 'huntingtine vermindering', zeggen. Er is zojuist een belangrijke deal gesloten tussen Isis Pharmaceuticals en medicijnigigant Roche waarin men beloofd om de ontwikkeling van één van deze genuitschakelingsmedicijnen te ondersteunen, namelijk **ASOs**, zij zullen dit medicijn zo snel en efficiënt mogelijk door klinische proeven bij patiënten loodsen.

### Wat is genuitschakeling?

De oorzaak van de ziekte van Huntington (ZvH) is het eiwit huntingtine, wat aangemaakt wordt in het gehele lichaam. Huntingtine is nuttig, maar bij de ZvH veroorzaakt een abnormale vorm van het eiwit, genaamd mutant huntingtine, schade, doodt het zenuwcellen en zorgt het uiteindelijk voor de symptomen van de ziekte.

De instructies voor het maken van het huntingtine eiwit - het huntingtine gen - is opgeslagen in elke cel en is gemaakt van DNA. Om het eiwit te maken moet de cel eerst een kopie van het DNA aanmaken, van een gerelateerd molecuul dat RNA heet. Dit 'boodschappersmolecuul' wordt vervolgens meerdere malen gelezen door het eiwitproducerende gedeelte van de cel, welke veel kopieën van het eiwit aanmaakt.



Dit RNA boodschappersmolecuul is het doelwit van genuitschakelingsmedicijnen. Deze medicijnen zijn gemaakt van chemicaliën die vergelijkbaar zijn met RNA en zijn ontwikkeld om

zich te hechten aan de huntingtine boodschappermoleculen maar niet aan andere boodschappersmoleculen. Eenmaal gehecht vertelt het medicijn de cel om het boodschappermolecuul af te breken, zodat het eiwit niet gemaakt wordt. Dat is waarom genuitschakeling ook wel huntingtine vermindering wordt genoemd.

Er zijn verschillende mogelijkheden waar het medicijn van gemaakt kan worden, en verschillende teams van over de hele wereld zijn meerdere opties aan het ontwikkelen en testen.

Tot dusver hebben we genuitschakelingsmedicijnen getest zien worden bij verschillende diermodellen van de ZvH, waarin het succesvol de aanvang van symptomen vertraagde of zelfs symptomen terugdraaide. Deze groep wetenschappers haasten zich nu om hun medicijnen te perfectioneren en om te beginnen met klinische proeven bij mensen.

## Isis en ASO medicijnen

Antisense oligonucleotiden of ASOs zijn één type genuitschakelingsmedicijnen, gemaakt van een DNA-achtige chemische stof. Isis Pharmaceuticals staat vooraan in het ontwikkelen van ASO medicijnen tegen de ZvH.

Het voornaamste voordeel van ASO-medicijnen is dat ze zich van nature goed verspreiden door de hersenen wanneer zij geïnjecteerd worden in het ruggenmergvocht. Daar tegenover staan andere genuitschakelingsmedicijnen zoals RNA interference, siRNA of shRNA, welke direct moeten worden geïnjecteerd in het hersenweefsel en zich niet zo ver verspreiden zonder hulp.

Vorig jaar kondigde Isis aan dat ze succesvol veiligheidsproeven hebben verricht met het ASO huntingtine genuitschakelingsmedicijn in primaten, een cruciale stap op weg naar het goedgekeurd krijgen van het medicijn met menselijke klinische proeven. Momenteel is Isis bij de stap om haar medicijnen te perfectioneren en te bekijken welke het beste zou zijn om de stap voorwaarts mee te maken.

“

Naast geld geeft de afspraak Isis ook toegang tot de significante middelen en technologieën van Roche

”

## Een vrij belangrijke afspraak

Het ontwikkelen van zulke specifiek gerichte medicijnen is moeilijk en duur, en het testen van medicijnen bij menselijke patiënten is het duurste gedeelte. Een vrij klein bedrijf als Isis zou alleen niet in staat zijn om de hoge kosten van het verder ontwikkelen te financieren, zelfs met de ondersteuning van bestaande partners zoals het CHDI fonds. Dat is waarom de recent aangekondigde afspraak met Roche groot nieuws is.

In essentie heeft Roche toegezegd om Isis **30 miljoen dollar** te betalen voor het ontwikkelen van haar ZvH medicijnen en de eerste 'fase 1' klinische proeven bij mensen. Als dat goed gaat zal Roche tot wel 362 miljoen dollar bijbetalen om de ontwikkeling en goedkeuring van het medicijn te ondersteunen.

Naast het geld geeft deze afspraak Isis ook toegang tot significante middelen en technologieën

van Roche. Een spannende toekomstige mogelijkheid is Roche's **brain shuttle** technologie, met als doel de medicijnen de hersenen in te krijgen zonder dat ze in het ruggenmergvocht geïnjecteerd hoeven te worden.

## Het uitschakelen van één of beide?

Elke persoon heeft twee kopieën van het huntingtine gen, één geërfd van elke ouder. In de meeste gevallen wordt de ZvH veroorzaakt door maar één foutieve kopie van het gen. Ondertussen produceert de normale kopie van het gen een eiwit dat nuttige dingen doet en geen schade veroorzaakt.

Isis' medicijnen die het dichtst bij menselijke testen staan richten zich op de boodschappermoleculen van beide kopieën van het gen - gemuteerd en normaal. Tot dusver lijken vroege indicaties er op dat deze aanpak succesvol is zonder schade aan te brengen. Dat komt gedeeltelijk omdat geen van beide kopieën van het gen volledig 'uitgeschakeld' worden.

Isis werkt echter aan medicijnen die alleen de gemuteerde kopie van het gen uitschakelen, waardoor het risico op bijwerkingen verminderd wordt. Dit heet **allel-specifieke uitschakeling**. Het is zeer moeilijk om dit te bewerkstelligen, omdat de mutatie, het verschil tussen normaal en mutant huntingtine, niet noodzakelijk de beste plaats is waar een genuitschakelingsmedicijn zich kan hechten. Dus medicijnontwikkelaars moeten zoeken naar kleine verschillen tussen de twee kopieën.

We weten nog niet welke aanpak tot genuitschakeling het beste is, dus het is goed om te weten dat de afspraak beide opties ondersteunt.



Als het Isis medicijn werkt kan Roche's 'brain shuttle' technologie misschien helpen om het medicijn van het bloed de hersenen in te krijgen

## Tijdslijnen

Ondanks dat het goed is om te horen dat een groot farmaceutisch bedrijf zoals Roche bereidt is om grote sommen geld te willen investeren in een medicijn tegen de ZvH is de grote vraag voor ZvH-families wanneer de klinische proeven bij patiënten zullen beginnen.

Beide bedrijven zijn begrijpelijk terughoudend in het geven van een specifieke deadline. In een groepsgesprek zei Stanley Crooke van Isis dat "Een klein poosje' het meest specifieke antwoord is dat hij vandaag kan geven". Veiligheid staat bovenaan: het is essentieel om de medicijnen zo goed mogelijk te krijgen en om ze zorgvuldig te testen voordat we het risico aangaan om ze bij mensen te testen.

Het is echter duidelijk dat zowel Roche als Isis zo snel mogelijk vooruitgang willen boeken, en dankzij deze grootste afspraak hebben ze nu de gecombineerde middelen om dit mogelijk te maken.

---

*Dr Carrol, die dit artikel bewerkt heeft, heeft ziekte van Huntington onderzoek met het gebruik van ASOs en allel-specifieke uitschakeling in samenwerking met Isis ondergaan. Dit artikel is opgesteld zonder zijn input, en zijn onderzoeken en publicaties worden niet direct in dit artikel uitgelicht. Zijn bewerking van het artikel heeft niet de balans veranderd. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## **Verklarende woordenlijst**

**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

**Allel** Een van de twee kopieën van een gen.

**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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 21 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/122>