Gen-uitschakelingsmedicijnen veilig bij ALS-patiënten... kom maar op met die menselijke ZvH testen.

Gen-uitschakelend medicijn geïnjecteerd in ruggegraatvloeistof bij ALS patiënten veilig. Goed nieuws voor Huntington!

Geschreven door Joseph Ochaba | 11 juli 2013 | Bewerkt door Professor Ed Wild | Vertaald door Hans van der Leer en Kevin van der Leer
Origineel gepubliceerd op 29 juni 2013

Gen-uitschakelingsmedicatie, die cellen aanspoort om te stoppen met het aanmaken van het schadelijke Huntingtine eiwit, behoren tot de belangrijkste methoden waar aan wordt gewerkt om de strijd met de ziekte van Huntington (ZvH) aan te gaan. Een klinisch onderzoek bij mensen met motorische-zenuwcelziekte waarbij 'ASO' gen-uitschakeling-medicatie werd gebruikt heeft recentelijk aangetoond dat deze soort medicatie en deze manier van toedienen veilig zijn. Deze bevindingen stimuleren de plannen om klinische studies naar deze middelen binnen de ZvH op te starten.

Gen-uitschakeling onder de loep

Abnormale of gemuteerde eiwitten zijn de oorzaak van vele hersenziekten, waaronder de ziekte van Huntington. 'Gen-uitschakelings' behandelingen maken gebruik van op maat gemaakte middelen die ervoor zorgen dat cellen stoppen met het aanmaken van een specifiek schadelijke eiwit. Eén gen bevat het recept voor één eiwit, echter, cellen maken een soort 'werkkopie' van het gen, en deze bevat instructies die keer op keer gelezen worden waardoor het eiwit meerdere malen wordt aangemaakt. Gen-uitschakelingsmedicatie wordt zorgvuldig ontwikkeld om zich te hechten aan het boodschappersmolecuul van een specifiek eiwit, zodat deze niet gelezen kan worden waardoor er geen of minder van dat mutante eiwit aangemaakt wordt.

Dit gen-uitschakelings onderzoek betrof patiënten met ALS, ook bekend als motorische zenuw ziekte en Lou Gehrig's ziekte genoemd naar de beroemde honkballer die de ziekte had. Fysicus Stephen Hawking, hier afgebeeld in gewichtsloosheid, heeft ook ALS.

Gen-uitschakelingsmiddelen zijn waarschijnlijk de meest veelbelovende methodes waar momenteel aan gewerkt wordt om de ZvH te bestrijden. Veel gen-uitschakelings-middelen werkten al goed bij diermodellen van de ZvH. Er zijn verschillende 'smaken' van gen-uitschakeling, die allen iets verschillende chemische structuren en methoden gebruiken om het medicijn in de hersenen te krijgen.

Dit artikel gaat over een klinische studie (d.w.z. met patiënten) naar *antigene oligonucleotiden* oftewel *ASOs*. ASOs zijn een specifieke soort gen-uitschakeling die zich goed kunnen verspreiden door het zenuwstelsel wanneer zij geïnjecteerd worden in het hersenvocht. Ook zijn zij in staat de 'douane' van de hersenen, de *bloed-hersenbarrière*, te passeren - iets dat een groot obstakel is voor vele wetenschappers die medicijnen voor hersenziekten proberen te ontwikkelen.

Wie is die Lou?

De patiënten die meededen aan deze klinische studie lijden aan een ziekte die drie verschillende namen heeft: Amytrofische laterale sclerose (*ALS*), motorische-zenuwcelziekte en Lou Gehrig's ziekte. Gehrig was een beroemde honkbalspeler die leed aan deze ziekte die de zenuwcellen van het brein en het ruggenmerg aantast, en die uiteindelijk leidt tot verlamming en de dood.

Bij de ZvH hebben alle patiënten dezelfde genetische mutatie in het gen dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het Huntingtine-eiwit. Binnen ALS heeft maar een klein percentage van de patiënten een genetische mutatie. Ongeveer 2% heeft een specifieke mutatie in een eiwit dat superoxide dismutase 1 (*SOD1*) wordt genoemd, wat een overerfbare vorm van de ziekte veroorzaakt.

Terwijl er gewerkt wordt aan het ontwikkelen van ASO gen-uitschakelings medicatie voor

de ZvH, is de eerste klinische studie ooit ter behandeling van een ziekte van het zenuwstelsel met ASO's, en wel in ALS, net beëindigd. Het onderzoek was een gezamenlijke inspanning van onderzoekers van de Washington School of Medicine, Massachusetts General Hospital, Johns Hopkins University, en het Methodist Neurological Institute, in samenwerking met Isis Pharmaceuticals. De resultaten werden recentelijk gepubliceerd in het tijdschrift 'Lancet Neurology'.

De insteek van de wetenschappers was: het testen van het veiligheidsprofiel van experimentele ASOs die zich richten op het SOD1-gen. Alle patiënten waren reeds genetisch getest waarbij werd bevestigd dat zij de SOD1 mutatie dragen, welke de oorzaak van hun ALS is. Voor de eerste keer werden ASOs direct geïnjecteerd in de vloeistof die om het brein en het ruggenmerg heen zit. Deze vloeistof wordt ook wel hersenvocht, of CSF, genoemd.

Hoe hebben zij het gedaan?

> **"ASOs zijn een specifieke soort gen-uitschakelende medicijnen die in staat zijn zich goed te verspreiden door het zenuwstelsel als zij geïnjecteerd worden in het hersenvocht. "**

Aan deze klinische studie deden 21 ALS patiënten mee, verdeeld in 4 verschillende groepen. In elke groep ontvingen sommige patiënten een niet-werkende 'placebo', terwijl anderen het actieve medicijn kregen. De dosis van het medicijn was in elke groep verschillend. Een klein elektrisch pompje werd onder de huid geplaatst en leverde continu kleine hoeveelheden medicatie af door een katheter in het hersenvocht. Dit is vergelijkbaar met een ruggenprik die vrouwen ter verdoving kunnen krijgen bij de bevalling, maar in dit geval is het effect van de ASOs veel langduriger.

Veiligheid op de eerste plaats!

Het is belangrijk om er rekening mee te houden dat het doel van deze klinische studie niet was om te zien of het ASO medicijn ALS kan genezen, maar om de veiligheid en tolerantie van een enkele dosis van het Isis ASO medicijn te onderzoeken, welke het niveau van het eiwit **SOD1** verlaagd. Daarnaast wilden de wetenschappers onderzoeken of het medicijn succesvol de bloed-hersen-barrière kon passeren, wanneer het medicijn werd toegediend via de eerder beschreven pomp. Naar aanleiding van dit onderzoek concludeerden de onderzoekers dat het veiligheidsprofiel erg goed was. Geen van de deelnemers aan de studie ondervond enige significante problemen met de veiligheid of de tolerantie gerelateerd aan de procedure van de injectie of aan het middel zelf. Eén bijwerking die vrijwel alle patiënten meldden was een tijdelijke hoofdpijn of pijn in de rug na het injecteren van het medicijn en het afnemen van wat hersenvocht. Hoogstwaarschijnlijk was deze pijn toe te wijzen aan de procedure en niet aan het medicijn zelf. Naast het onderzoeken van het veiligheidsprofiel van het medicijn, namen de onderzoekers, na het injecteren van het

medicijn, monsters om te controleren of het gen-uitschakelings-medicijn nog circuleerde in het hersenvocht van de patiënten. Ook keken ze of de concentratie verhoogd was na de behandeling om vervolgens weer relatief snel door het lichaam verwijderd te worden - dit alles is door hun testen bevestigd.

Hebben zij het doel bereikt?

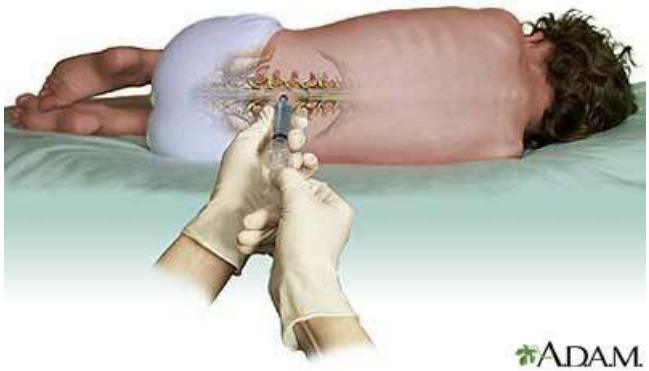
Omdat het doel van het ASO medicijn is het niveau van het SOD1 eiwit te verlagen, lijkt het redelijk om je af te vragen of het medicijn dat ook daadwerkelijk heeft gedaan. Maar vergeet niet dat dit een onderzoek naar de veiligheid was om een idee te geven of het gebruik van ASO in het zenuwstelsel gevaarlijk zou kunnen zijn. De researchers hadden niet de verwachting dat in de korte behandelings periode, met lage doseringen, zij het niveau van het gemuteerde SOD1 zouden kunnen wijzigen. Zij analyseerden de niveaus van het SOD1 eiwit in het hersenvocht, en vonden inderdaad geen veranderingen. Alle doseringen van het medicijn waren laag, en hogere doseringen zijn hoogst waarschijnlijk noodzakelijk om in toekomstige studies effectief het mutante eiwit uit te schakelen.

Meer aanwijzingen

De onderzoekers hadden de mogenlijkheid om SOD1 niveaus te onderzoeken in het ruggenmerg van een deelnemer aan de studie die een paar maanden later aan ALS gestorven is. Zij vonden dat, wanneer zij het weefsel van deze patiënt vergeleken met dat van anderen met de ziekte, zijn SOD1 eiwit-waardes aan de lage kant ten opzichte van de normale waardes waren. Bovendien was een deel van het ASO medicijn nog steeds meetbaar in het ruggenmerg van deze persoon. Dit suggereert dat ASO-medicatie mogelijk in staat is om een behoorlijk lange tijd aanwezig te blijven in het lichaam.

Wat is de volgende stap?

Het ASO medicijn dat werd gebruikt in dit onderzoek werd ontwikkeld en geproduceerd door Isis Pharmaceuticals. Een deel van hun succes komt voort uit slimme chemische veranderingen die zij aanbrengen aan hun ASOs om deze beter te laten hechten aan hun doelen en ze langer werkzaam te laten blijven in het lichaam. Het bedrijf werkt momenteel aan verschillende ASOs om meerdere ziektes te kunnen behandelen, waaronder de ZvH. Voor SOD1 uitschakeling bij ALS willen zij nog enkele aanpassingen doorvoeren, voordat zij starten met vervolgonderzoek naar de veiligheid en mogelijke behandelingsstudies, waarschijnlijk met hogere doseringen en een langere behandeltijd.



Het ASO medicijn werd geïnjecteerd in het hersenvocht van ALS-patiënten in een proces dat vergelijkbaar is met een lumbaalpunctie of ruggenprik. Niet echt een eitje, maar een stuk eenvoudiger dan een hersenoperatie, welke noodzakelijk is bij de andere 'smaken' van gen-uitschakeling.

Foto of beeldvorming: A.D.A.M. Inc.

Als de dosering verhoogd wordt, zullen zij nauwkeurig in de gaten houden dat de behandeling geen blijvende schade te weeg brengt aan het brein of andere bijwerkingen veroorzaakt terwijl het de SOD1 eiwit-niveaus verlaagt.

Wat betekent dit voor de ZvH?

Elk goed nieuws over gen-uitschakeling wordt uiteraard goed ontvangen door ZvH-families, die gretig vooruitkijken. Maar we moeten in ons achterhoofd houden dat het medicijn dat in de trial gebruikt werd niet bij de ZvH zou werken, omdat het zich richt op het SOD1 eiwit en niet op het gemuteerde Huntingtine. Medicijnen voor de ZvH moeten nog apart ontwikkeld worden en hun eigen veiligheidstesten ondergaan.

Daarnaast is het ook belangrijk om op te merken dat door het relatief kleine aantal deelnemers aan deze studie de conclusies over de veiligheid beperkt zijn, zelfs over dit specifieke ASO medicijn bij motorische zenuwcel ziekte (ALS). Zeldzame effecten of bijwerkingen hoeven niet per se op te treden in zo'n kleine groep.

Zoals we in April al mededeelden, heeft Isis Pharmaceuticals recentelijk een grote deal van $30 miljoen gesloten met medicijnfabrikant Roche, om samen te gaan werken aan Huntingtine-uitschakelende ASOs om in klinische studies voor de ZvH te gaan toepassen. Isis heeft reeds een veiligheidsstudie van een ASO Huntingtine-gen-uitschakelingsmedicijn succesvol afgerond bij primaten (apen) – een grote stap op weg naar goedkeuring om het medicijn te gaan testen bij mensen. Op dit moment is Isis verschillende medicijnen voor de ZvH aan het testen om te beslissen welke de beste zal zijn om naar voren te schuiven voor klinische studies met patiënten met de ZvH.

Al met al zorgen de bemoedigende resultaten van deze studie bij ALS patiënten voor waardevolle inzichten, die zullen helpen de ASO gen-uitschakelingsmedicijnen voor te bereiden voor ZvH klinische studies in de nabije toekomst.

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 onderzoeksmiddel op mensen

huntingtine-eiwit Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

placebo Een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo-effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil innemen die niet werkt.

CSF heldere vloeistof geproduceerd door de hersenen die de hersenen en het ruggenmerg omringt en ondersteunt .

© HDBuzz 2011-2024. 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 15 januari 2024 — Gedownload van https://nl.hdbuzz.net/131