

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

Zal een nieuwe verbazingwekkende doorbraak helpen bij de behandeling de ziekte van Huntington?



Nieuws wordt beheerst door CRISPR, een nieuwe verbazingwekkende technologie om DNA te bewerken. Hype of hoop?

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 30 januari 2014

Vertaald door Gerda De Coster; Bewerkt door Dr Ed Wild

Origineel gepubliceerd op 13 november 2013

De afgelopen dagen hebben we een stroom nieuwsberichten gezien over een nieuwe technologie, genaamd CRISPR die misschien gebruikt kan worden bij de ziekte van Huntington. Is deze nieuwe techniek zo cool als het klinkt? Mogelijk, maar zoals altijd is de waarheid ingewikkelder dan de krantenkoppen suggereren.

Het ZvH gen en hoe het uit te schakelen

De ziekte van Huntington is een erfelijke ziekte. Dit betekent dat alle ZvH patiënten een 'mutante' kopie van een specifiek gen hebben geërfd van een van hun ouders. We noemen dat gen het ZvH-gen.

Alle mensen hebben twee exemplaren van dit gen maar de meesten ontwikkelen de ziekte van Huntington niet. Pas wanneer een specifieke wijziging in de DNA-sequentie van het ZvH gen voorkomt, zullen mensen symptomen van de ziekte ontwikkelen. Alle gevallen van de ziekte van Huntington worden veroorzaakt door een abnormaal lange herhaling van drie letters van de DNA-code. Deze repetitieve sequentie van de letters C A G, ligt bij één uiteinde van het ZvH gen.

Genen worden door de cellen gebruikt als een soort recept. Het zijn aanwijzingen die gevolgd worden om een eiwit te bouwen. Huntingtine is het eiwit dat door het ZvH gen wordt geproduceerd. Wetenschappers denken dat huntingtine aan de basis ligt van cellulaire dysfuncties en celdood bij de ziekte van Huntington.



CRISPR is een nieuwe accurate methode om DNA te bewerken. Dit is echter een foto van een knapperige salade

ZvH wetenschappers en families zijn enthousiast over een therapeutische benadering die "gene silencing" wordt genoemd. Gene silencing (= het uitzetten van een gen) berust op het gegeven dat eiwitten niet rechtstreeks gekopieerd worden uit het DNA van de cellen maar dat eerst een soort ruwe kopie wordt gemaakt. Deze chemische stof wordt RNA genoemd. Gene silencing zal dit RNA in stukjes hakken waardoor de cel stopt met het maken van huntingtine.

Klinkt goed, ja? Het is een goed idee en HDBuzz is net zo enthousiast als iedereen over gene silencing benaderingen, die snel hun weg vinden naar klinische trials. Maar slimme lezers hebben misschien wel iets opgemerkt. Zelfs als gene silencing werkt, zal het DNA niet veranderen. Dit betekent dat in elke cel van een ZvH mutatiedrager nog altijd een mutant ZvH gen zit – er wordt alleen geen mutant eiwit meer aangemaakt.

Uitzetten versus bewerken

Wat zou er gebeuren als we het DNA van patiënten met de ZvH zouden kunnen bewerken en zo de mutatie zelf verwijderen? Tot voor kort leek dit een gek idee. Wetenschappers hebben de neiging te denken dat iemands genoom vast staat vanaf het moment van conceptie tot het moment van overlijden. Natuurlijk, mutaties doen zich voor gedurende heel het leven (zo ontstaat kanker) maar deze doen meestal meer kwaad dan goed en bovendien hebben onze cellen krachtige DNA-reparatie machines om ze te herstellen.

Zeer recent zijn wetenschappers begonnen met het stelen van genetische trucs die gebruikt worden door microscopisch kleine bacteriën. Deze “diertjes” bestrijden elkaar voortdurend en hebben efficiënte DNA-kapmessen ontwikkeld als wapen in hun bacteriële oorlogsvoering. Wetenschappers ontdekten dat ze deze bacteriële wapens kunnen lenen om zo elke DNA-sequentie die ze willen “weg te knippen”

Deze instrumenten hebben een verbijsterende reeks van namen waaronder ‘Zinc Finger Nucleases (ZFN’s)’, ‘Transcription Activator-Like Effector Nucleases (TALENs) en ‘Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR). Waar het op neer komt is dat deze allemaal gebruikt kunnen worden om DNA te knippen op een specifieke plaats (DNA sequentie).

Technieken zoals TALENs en CRISPR stellen wetenschappers dus in staat om DNA bewerken. Net zoals je een lelijke paragraaf verbetert met behulp van een tekstverwerker kunnen nu ongewenste delen geknipt worden of gewenste delen geplakt worden op plaatsen waar je dat wil. Hoewel DNA al lang ‘geplakt’ kan worden, waren de nodige instrumenten nog niet beschikbaar om het te knippen op de gewenste plaats. Nu zijn die er dus wel.

In het geval van ZvH zou het logisch zijn om enkele van de extra kopieën CAG herhalingen (die de ziekte veroorzaken) weg te knippen. Een andere mogelijkheid is de “editing tools” te gebruiken om een deel van het mutant ZvH gen af te knippen waardoor het “wartaal” gaat spreken en niet meer tot eiwit gemaakt kan worden.

De nieuwste, en op dit moment meest besproken, technologie om DNA bewerken heet CRISPR. Met behulp van de CRISPR aanpak kunnen wetenschappers een messenset sturen naar eender welke plaats in het DNA en zo een zeer nauwkeurig sneetje maken.

Als dit bekend klinkt komt dat omdat deze aanpak erg lijkt op die met ZFNs (Zinc Finger Nucleases) waarover we eerder schreven in HDBuzz. (<http://en.hdbuzz.net/103>) Het verschil



De belangrijkste beperking bij het gebruik van CRISPR en andere gelijkaardige benaderingen is toediening, toediening, toediening



tussen CRISPRs en ZFNs is dat het deel van ZFNs dat het naar het juiste stukje DNA stuurt zeer groot is en kunstmatig in het lab wordt gemaakt terwijl CRISPRs nauwkeuriger kunnen bestuurd worden met behulp van kleine stukjes (lichaamseigen) RNA. Hopelijk kan er op die manier beter “gemikt” worden.

Gered door CRISPRs?

CRISPR raakte onlangs in de actualiteit omdat een Britse krant, The Independent, aan geneticus Craig Mello (Nobelprijs Geneeskunde 2006) vroeg om een opiniestuk te schrijven over deze techniek waarmee hij gestart was in zijn laboratorium. (<http://www.independent.co.uk/voices/comment/this-is-a-triumph-of-basic-science-with-huge-implications-!crispr>)(Een systeem om DNA te bewerken met grote nauwkeurigheid ‘CRISPR’)-technique-breaks-the-mould-8925323.html). Wetenschappers bestuderen CRISPR al sinds 2007. In de afgelopen jaren is CRISPR steeds meer en meer een verfijnd instrument geworden om genen in het laboratorium te manipuleren.

Er zijn verschillende mogelijke toepassingen van deze CRISPR technologie of van elke andere ‘genoom bewerkende aanpak’. Het is denkbaar om embryo’s in een zeer vroeg stadium of zelfs IVF bevruchte eicellen op deze manier te behandelen. Met een dergelijke aanpak is het technisch mogelijk om baby’s te “produceren” zonder mutant ZvH gen en dus zonder de ziekte van Huntington.

Klinkt spannend maar dit is al mogelijk via eenvoudiger technieken zoals pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), dat berust op een eenvoudige genetische screening om embryo’s met de ZvH mutatie te identificeren. Genome editing zou ons een stap verder brengen; embryo’s worden dan niet alleen gescreend maar de fout kan ook hersteld worden.

Een andere veelbelovende mogelijke toepassing van deze technologie zou zijn om de hersenen van volwassen HD mutatie dragers te behandelen met zoiets als CRISPR waardoor hun mutant ZvH gen gecorrigeerd kan worden. Het is deze toepassing die zoveel ophef in de pers heeft veroorzaakt. Kan er gebruik gemaakt worden van deze nieuwe “genoom editing tools” om de onderliggende fout van genetische ziekten zoals de ziekte van Huntington te corrigeren?

Wat gebeurt er al?

Zoals we al melden in 2012 is het bewerken van het genoom met betrekking tot de ZvH in volle gang. Een bedrijf genaamd Sangamo Biosciences werkt samen met CHDI Foundation Inc. om ZFN’s (Zinc Finger Nucleases) te ontwikkelen als therapie voor de ZvH. Ze hebben reeds ZFNs ontwikkeld die specifiek binden en knippen nabij het gebied van de CAG herhalingen in het ZvH gen, waardoor de gen expressie onderbroken wordt.

Sangamo presenteerde deze week op de Society for Neuroscience bijeenkomst in San Diego/Californië, de laatste resultaten met ZFNs gericht op het ZvH-gen. De huidige inspanningen van Sangamo richten zich op het uitzetten van het gen in plaats van het te bewerken. Voor de eerste keer beschreven ze onderzoek dat suggereert dat hun ZFNs

werkzaam zijn in een ZvH muismodel. Het persbericht noteert dat “wetenschappers een vermindering van mutante huntingtine aggregaten observeerden in de therapeutisch behandelde gebieden (met ZFP’s /Zinc Finger Proteins) in de hersenen van deze dieren.” Ze gaan verder met te zeggen dat muizen die op deze manier behandeld zijn enkele verbeteringen vertonen in de gedragsmatige symptomen van de ziekte.

Wat is hoop en wat is hype?

Genoom editing technologieën zoals CRISPR en ZFNs behoren tot de meest opwindende vooruitgang van de afgelopen jaren in het laboratorium. Hun potentieel gebruik zowel in het laboratorium als in de kliniek zal waarschijnlijk enorm zijn, maar we moeten de beperkingen overwegen van hun gebruik bij de ZvH.

De belangrijkste beperking voor het gebruik van CRISPR’s en gelijkwaardige genoom editing benaderingen is toediening, toediening, toediening. Omdat deze therapieën gebaseerd zijn op grote eiwitmoleculen, zijn ze niet het type medicijn dat u kunt nemen in een pil: ze moeten toegediend worden in de hersenen met behulp van injecties, verpakt in virussen of een vergelijkbare technologie.

Bijvoorbeeld, als je terugkijkt naar het Sangoma persbericht over ZFNs in ZvH muismodellen, zijn ze voorzichtig om te stellen dat er sprake was van een verbetering van de aggregaten in “ZFP therapeutisch behandelde gebieden van de hersenen van de dieren”. Dit is dus waarschijnlijk in een klein deel van de hersenen van muizen, wat dus in een zeer kleine deel van de menselijke hersenen zou zijn - tenzij we drastisch de toedieningstechnologie kunnen verbeteren.

Deze vorm van therapie die gaat om de afgifte van een gen in patiënten weefsels heet genterapie. Elke genterapie voor de ZvH zal een hersenoperatie vereisen om het virus in de hersenen te krijgen maar het virus zal zich enkel verspreiden in een klein stukje van het hersenweefsel, althans met behulp van de bestaande technologie.

Terwijl de nieuwere CRISPR techniek de dingen misschien iets makkelijker en preciezer maakt, komt het niet eens in de buurt van het oplossen van het toedieningsprobleem.

Dankzij deze toedieningsproblemen, wordt het een lange klus worden om genterapie toe te passen bij neurodegeneratieve ziekten. Bij de ZvH hebben we ook nog het probleem dat wij, om alle symptomen van ZvH te herstellen, medicijnen moeten leveren aan het hele brein en niet



“Zinc finger” technologie is van dezelfde soort als de nieuwe CRISPR techniek. Het is ook een manier om het genoom te bewerken en wordt al bestudeerd bij de ziekte van Huntington.

alleen aan kleine stukjes. Dit zal waarschijnlijk relatief eenvoudig blijken in een muis waarvan hersenen minder wegen dan een halve gram, maar zal veel moeilijker zijn bij mensen wiens hersenen ongeveer 1300 gram wegen.

Voor patiënten met ZvH blijven deze nieuwe technologieën een interessante laboratoriumtechniek, waard om mee door te gaan. Maar tenzij iemand kan aantonen dat een voldoende groot gebied van de hersenen bereikt kan zodat er een verschil merkbaar is, zal de sprong naar menselijk gebruik niet gemaakt worden. Niettemin zou het herstellen van de genomen van mensen met genetische ziekten wel eens een standaard behandeling in de toekomst kunnen worden en het is heel spannend om de eerste stappen op dat lange pad mee te maken.

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

Geschiedenis van het artikel

30 januari 2014

Eerst gepubliceerd

🕒 30 januari 2014

Kleine veranderingen

Verklarende woordenlijst

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve disfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

genoom al het DNA van een levend organisme, verzamelnaam voor alle genen.

embryo vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, wanneer het slechts uit een paar cellen bestaat.

CRISPR Een systeem om DNA te bewerken met grote nauwkeurigheid

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

Gegenereerd op 21 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/149>