

Aankondiging van een klinische studie voor de ZvH: Huntingtine remmend medicijn wordt in 2015 getest in een fase 1 studie

Een klinische studie voor een therapie tegen de ZvH is gepland voor 2015. Eerst wordt onderzocht of deze veilig is.

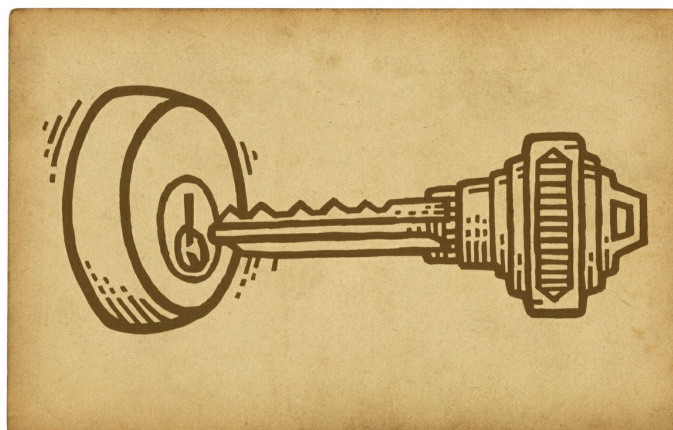
Geschreven door Leora Fox | 9 januari 2015 | Bewerkt door Dr Tamara Maiuri
Vertaald door Vik Hendrickx | Origineel gepubliceerd op 4 november 2014

Een nieuwe klinische studie, aangekondigd voor 2015, test een “huntingtine remmende” therapie die men antisense oligonucleotide (ASO) noemt, en die het mutante huntingtine direct aanvalt. Dit is buitengewoon opwindend – het is de allereerste keer dat een ZvH studie wordt aangevat die de fundamenteën van de ziekte zelf bekampt. De therapie was veelbelovend in diermodellen. Waar gaat het om?

Een potentieel medicijn gericht op het ZvH gen

De aangekondigde klinische studie is een samenwerking tussen het Californische Isis Pharmaceuticals en de Zwitserse farma reus Roche. Het medicijn dat ASO-HTT-Rx heet is een therapie die de ZvH wil behandelen door zich te richten op het gen zelf.

De kern van het probleem bij de ZvH wordt veroorzaakt door een fout stuk DNA- een extra lange keten van CAG bouwstenen in het huntingtine gen. De instructies in het mutante gen worden eerst gekopieerd naar een tussenliggende 'boodschapper' kopie, waaruit vervolgens schadelijke eiwitten worden opgebouwd. Dus, het mutant gen is de wortel van het probleem, maar het is alleen fout omdat cellen de informatie in het gen gebruiken om schadelijke eiwitten te maken.



Zoals een blanco sleutel gepersonaliseerd wordt door een specifieke opeenvolging van groeven

heeft elke ASO een basis structuur die kan worden aangepast zodat het zich hecht aan het juiste bericht terwijl het de duizenden andere berichten ongemoeid laat.

De strategie achter ASO-HTT-Rx is de “boodschapper aan te pakken” door de tussenstap tussen gen en eiwit – de boodschapper copy – te vernietigen.

Deze medicijnen worden ‘antisense oligonucleotides’, of ASOs genoemd. Het zijn synthetische DNA-achtige moleculen die in cellen kunnen binnendringen, zich aan de gemuteerde huntingtine RNA boodschapper kunnen hechten en deze kunnen vernietigen. Als het werkt zoals voorspeld, zou deze therapie de aanmaak van het huntingtine eiwit stoppen – een “huntingtine remmende” strategie die, op lange termijn, de potentie heeft de voortgang van de ziekte te vertragen of te stoppen.

Elke ASO heeft een basisstructuur die kan worden gepersonaliseerd zodat het zich kan hechten aan het juiste doelbericht, en waarbij duizenden andere berichten ongemoeid worden gelaten. Het is een beetje zoals bij een sleutelmaker – de bediende kiest de juiste blanco sleutel en graveert de juiste groeven en uitsparingen. Hij maakt een sleutel die past op jouw slot, en die niet past bij de burens. Zo ook met ASO’s, de wetenschappers van ISIS gebruiken één van hun bestaande ‘basis’ moleculen en passen deze aan waardoor het medicijn alleen het huntingtinebericht aanvalt.

Dit alles klinkt als superinnovatieve technologie, maar het goede nieuws is dat ISIS reeds ASO-gebaseerde medicijnen heeft getest bij mensen in experimentele behandelingen voor ALS (amyotrofe laterale sclerose) en SMA (Spinale musculaire atrofie) en waarbij geen problemen i.v.m. veiligheid werden gemeld.

Het medicijn ter plaatse brengen

Een groot verschil tussen ASO’s en andere medicijnen is dat ASO’s niet kunnen worden ingenomen als een pil maar rechtstreeks in het zenuwstelsel moeten gebracht worden.

Om het tot in de hersenen te krijgen wordt ASO-HTT-Rx toegediend via een naald in de met vloeistof gevulde ruimte onderaan het lagere ruggenmerg. Dat klinkt misschien extreem, maar het is een methode die regelmatig gebruikt wordt in vele gebieden van de geneeskunde. Een soortgelijke strategie wordt toegepast door artsen om chemotherapiemedicijnen te leveren aan patiënten met hersentumoren. Beter nog, veel vrouwen ontvangen soortgelijke ‘epidurale’ pijnstillers tijdens de geboorte van een kind.

Een groot voordeel van medicijnen zoals ASO-HTT-Rx is dat onderzoekers geloven dat het met tussenposen kan worden toegediend en nog steeds effectief blijft. Wetenschappers noemen deze benadering met een intermitterende ZvH behandeling een ‘huntintine vacantie’, gericht op het geven van een helende pauze aan hersenen tegen de schade veroorzaakt door het mutant huntingtine eiwit.

“Medicijnen vergelijkbaar met ASO-Htt-Rx hebben op een veilige manier een positieve impact bij muismodellen van de ZvH , en deze behandeling ook toepassen bij mensen is een opwindende

stap voor de gehele ZvH gemeenschap. Hoe boeiend dit ook mag zijn, de eerste geplande testen zijn strikt ontworpen om te onderzoeken of het medicijn veilig is. ”

Eens geïnjecteerd in het ruggenmergvocht duurt het ongeveer 4 tot 6 weken voor ASO-HTT-Rx effect heeft, en uit dierenstudies denken we dat de remming ongeveer 4 maanden zal aanhouden. Op dit moment is de studie ontworpen om het medicijn eens per maand aan de patiënten toe te dienen.

Veiligheid eerst

Het besluit om in 2015 te beginnen met een klinische studie is het resultaat van meer dan tien jaar onderzoek waar wetenschappers uit zowel de academische wereld als uit de industrie bij betrokken waren. Bij muismodellen met de ZvH die met ASO-Htt-Rx behandeld worden kunnen we verbetering zien, zelfs als ze al symptomen vertonen leidt dit tot verbeteringen in hun hersenen en gedrag.

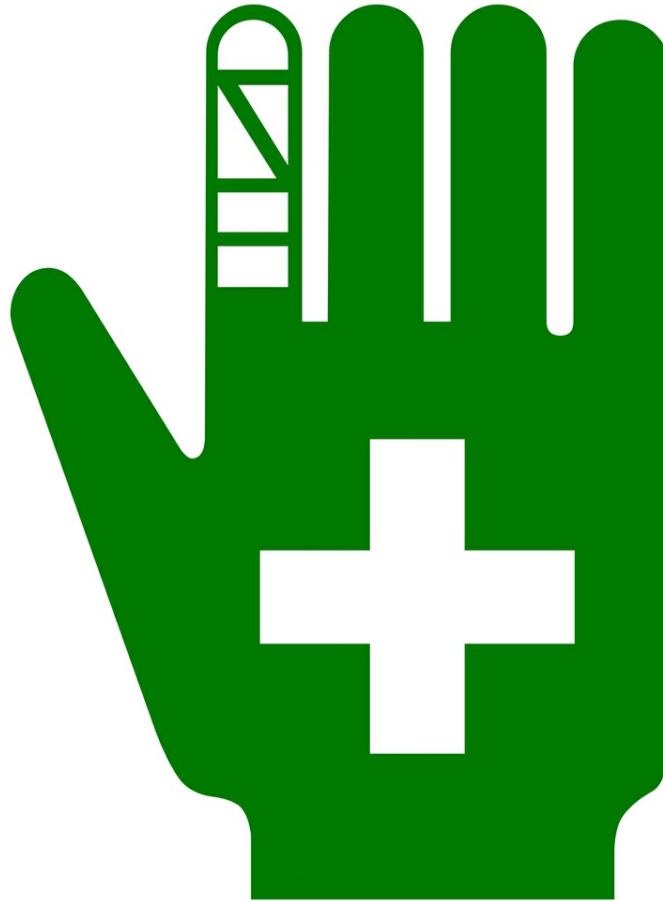
Isis onderzoekers en Prof Sarah Tabrizi van het University College London en algemeen hoofd van de ASO-HTT-Rx studie benadrukken dat deze eerste klinische proef enkel ontworpen is om de veiligheid te evalueren.

Dit is cruciaal. Hoe veelbelovend deze wetenschap ook is , de eerste test is uitsluitend ontworpen om te onderzoeken of dit medicijn veilig is. Directe injectie van een geneesmiddel in het zenuwstelsel kan niet lichtvaardig gedaan worden - alle potentiële risico's en bijwerkingen moeten uitvoerig worden onderzocht bij een klein aantal vrijwilligers-patiënten.

Anatomie van een klinische studie

Alle fase I klinische studies zijn eerst en vooral gericht om veiligheid en verdraagbaarheid van nieuwe medicijnen te evalueren. Dit betekent dat een kleine groep patiënten (waarschijnlijk ongeveer 36) zal worden behandeld met verschillende dosissen van ASO-Htt-Rx, om te bepalen of het geneesmiddel nadelige bijwerkingen heeft, en om te helpen bij het vinden van de optimale dosis.

Ongeveer 25 % van de betrokken patiënten ontvangt een placebo-injectie (die geen geneesmiddel bevat). Ze dienen als vergelijkingsgroep. Artsen zullen de impact van de behandeling op de symptomen volgen, maar de belangrijkste focus van dit proces is de vraag of het nieuwe geneesmiddel veilig is .



Deze eerste klinische proef is enkel ontworpen om de veiligheid ervan te evalueren.

Foto of beeldvorming: [Shutterstock](#)

Zodra een medicijn veilig wordt bevonden in fase 1 kan men overgaan naar fase 2. In deze tweede stap kunnen artsen met een groter aantal patiënten werken, en onderzoekt men de doelmatigheid van het middel en de impact op de ziektesymptomen. Nadat veiligheid en dosis werden bepaald in fase 1 kunnen onderzoekers nu de vraag stellen 'maakt deze behandeling mensen met ZvH symptomen beter (of zeker)?'

Als de resultaten van een fase 2 studie positief zijn volgt een fase 3 studie met een nog groter aantal patiënten. Hier worden de bijwerkingen, efficiëntie en veiligheid van het medicijn onderzocht. Een succesvolle fase 3 proef is het soort resultaat dat farmaceutische bedrijven moeten kunnen voorleggen voordat een medicijn door de regelgevende autoriteiten wordt goedgekeurd voor gebruik.

Wat betekent dit voor ZvH patiënten?

Het gehele proces om een medicijn op de markt te brengen duurt jaren, zelfs als alles perfect loopt. Als ASO-Htt-Rx veilig blijkt te zijn in de net aangekondigde fase 1 studie is dit eerste resultaat slechts het begin van een lange weg naar de kliniek. Bij elk proces langs dit pad, de fasen 1, 2 en 3, is een relatief klein aantal behandelde patiënten betrokken. Bovendien ontvangen enkele vrijwilligers in elke fase een placebobehandeling om vergelijking mogelijk te maken met patiënten die het middel wel ontvangen.

Patiënten die deelnemen aan de fase 1 studie worden slechts in enkele medische centra in Europa en Canada gerekruteerd. De deelnemers worden begin 2015 gekozen uit een beperkt aantal ZvH-onderzoekscentra. De deelnemers zijn personen in de vroege fase van de ziekte, maar de specifieke deelname criteria, locaties en timing zijn nog niet publiek gemaakt. We weten met zekerheid dat een gedetailleerde planning wordt opgemaakt achter de schermen, en dat iedereen hard werkt om dit proces zo snel mogelijk vooruit te helpen.

Veiligheid, onzekerheid, hoop

Samengevat, we zijn blij met deze eerste studie op mensen van een medicijn dat zich richt tegen de grondoorzaak van de ZvH. De start is voorzien begin 2015. Onze opwinding wordt getemperd door het besef dat deze test in de eerste plaats over veiligheid gaat en er slechts een beperkt aantal personen deelnemen, en dat vele details van de studie nog onzeker zijn.

Met ASO-HTT-Rx vergelijkbare medicijnen hebben op een veilige manier een positieve impact gehad op de gezondheid van diermodellen met de ZvH, en deze behandeling nu toepassen bij mensen is een opwindende stap voor de gehele ZvH gemeenschap. Wij zullen de voortgang van de test scherp in het oog houden, hopelijk kunnen we tussentijds nieuws brengen met een voorzichtige dosis optimisme.

HDBuzz hoofduitgevers Drs Ed Wild en Jeff Carroll hebben beiden onderzoekwerk gedaan samen met Isis Pharmaceuticals die hen niet-financiële hulp heeft geboden. Dr Wild werkt onder het toezicht van Prof Sarah Tabrizi, algemeen hoofd van de ASO-htt-Rx studie. Dr Carroll wordt vernoemd in een patent over antisense oligonucleotide aanvallen op het mutante huntingtine gen - de technologie beschreven in dit patent wordt niet gebruikt voor de ASO-HTT-Rx studie waarin hij geen persoonlijk financieel belang heeft. Dit artikel werd opgesteld door een externe schrijver en de uitgever Dr Maiuri heeft geen belangenconflict te melden. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

huntingtine eiwit eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

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

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

HTT afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH gen of IT-15 genoemd.

© 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 19 juli 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/182>

Sommige tekst op deze pagina is nog niet vertaald. Het is hieronder weergegeven in de oorspronkelijke taal. We zijn bezig om alle inhoud zo snel mogelijk te vertalen.