

## Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie 2015: Dag 2

Dag twee met updates over de jaarlijkse Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie in Palm Springs.



Geschreven door Dr Jeff Carroll 28 februari 2017

Bewerkt door Professor Ed Wild Vertaald door Lieke Klein Haar  
Origineel gepubliceerd op 26 februari 2015

### Het tweede verslag over de jaarlijkse Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie.

## Woensdag: huntingtine-verlagende medicijnen

09:03 – De sessie van vanochtend richt zich op wat veel wetenschappers de meest veelbelovende ZvH therapie vinden, "Huntingtine uitschakeling" of huntingtine verlagings.



*Dit is hoe een kamer vol wetenschappers die proberen uit te vogelen hoe ZvH therapieën te ontwikkelen eruit ziet.*

09:06 – Het idee achter huntingtine uitschakeling is het verminderen van de aanmaak van mutant huntingtine in de cellen, waarbij men van meerdere technieken gebruik maakt.

09:06 – Voor meer informatie over dit onderwerp, zie: <http://en.hdbuzz.net/topic/29>

09:07 – Het komt erop neer dat elke ZvH patiënt een mutant ZvH gen heeft. Dat gen is door de cel gekopieerd in een boodschapper RNA molecuul, een werkkopie van het gen.

- 09:08 – De RNA moleculen worden door de cel gebruikt als voorbeelden om eiwitten te maken. Dus: Mutant ZvH gen -> mutant ZvH boodschapper RNA -> mutant ZvH eiwit.
- 09:09 – In theorie zouden we op elke moment kunnen ingrijpen in deze ketting om een bepaald effect te creëren – het verlagen van het mutante ZvH eiwit niveau.
- 09:11 – George McAllister, van BioFocus, geeft leiding aan een project dat op zoek is naar chemicaliën die de niveaus van het mutante ZvH eiwit verlagen.
- 09:12 – Zijn bedrijf screent een groot aantal chemicaliën: ze passen ze toe op cellen en kijken of ze daadwerkelijk de mutante huntingtine niveaus verlagen.
- 09:15 – Door nieuwe technologieën die de afgelopen jaren ontwikkeld zijn kan BioFocus echte menselijk cellen gebruiken om minuscule niveaus van het mutante huntingtine te meten.
- 09:32 – BioFocus screent duizenden moleculen, op zoek naar die ene die de niveaus van mutante huntingtine eiwitten kan verlagen zonder de cellen ziek te maken.
- 09:35 – Dit is een interessante manier van werken; ze zijn op zoek naar chemicaliën die de niveaus van mutante huntingtine eiwitten verlagen zonder exact te weten hoe ze werken.
- 09:41 – Het is een coole manier van zoeken naar medicijnen die werken op manieren die je niet zou kunnen voorspellen, wat een goede manier is om te leren over nieuwe benaderingen van een probleem.
- 09:46 – Dean Stamos, van Vertex Pharmaceuticals, spreekt over de inspanningen van zijn bedrijf om een medicijn te vinden om het mutante huntingtine te verlagen.
- 09:47 – Vertex heeft chemicaliën ontdekt die de activiteit van een eiwit genaamd “Hsp90” blokkeren, wat als resultaat heeft het verlagen van mutante huntingtine niveaus.
- 09:50 – Deze chemicaliën bleken geen erg goede medicijnen te zijn, maar konden ons wel dingen leren over hoe cellen zich ontdoen van bedrieglijke eiwitten zoals mutant huntingtine.
- 09:55 – Cellen hebben erg geavanceerde manieren om met eiwitten die niet op de goede manier opvouwen, zoals mutant huntingtine, om te gaan.
- 09:57 – Een aantal minuscule machines genaamd “heat shock eiwitten” helpen cellen bij het correct opvouwen van eiwitten, zelfs na stress.
- 10:00 – Hsp90 is “heat shock eiwit 90”, en Vertex heeft specifieke moleculen ontwikkelt om dat te blokkeren, wat op lange termijn zorgt voor de afname van mutant huntingtine.
- 10:01 – Om nog niet bekende redenen heeft Vertex toch het idee dat deze medicijnen niet geschikt zijn voor langdurig gebruik.
- 10:06 – Lisa Stanek, van Genzyme, gebruikt apen om technieken te ontwikkelen om mutant

huntingtine uit te schakelen, waarbij ze virale aanlevering van siRNA gebruikt.

10:09 – siRNA's zijn 'kleine ingrijpende RNA'; korte stukjes RNA (een neefje van DNA) die ervan houden om op te trekken met specifieke RNA moleculen in de cel.

10:10 – Eenmaal in de cel vinden de siRNA moleculen het huntingtine boodschapper RNA, en vernietigen deze, waardoor de huntingtine eiwit niveaus afnemen.

10:12 – Ze gebruiken hele kleine, onschadelijke, virussen die het siRNA helpt binnen te dringen in hersencellen. Deze virussen worden "adeno-associated virussen" genoemd.

10:17 – Stanek herinnert het publiek eraan dat het behandelen van muizenhersenen erg makkelijk is, maar dat menselijke hersenen meer dan 1.000 keer groter zijn!

10:18 – Om dit te kunnen bestuderen moeten we met dieren werken met grotere hersenen. Stanek's team heeft apen gebruikt om te zien hoe deze virussen werken.

10:21 – Genzyme voert een zorgvuldige studie uit met betrekking tot de veiligheid van de virussen in de apen – als er problemen zijn willen we ze nu ondervangen.

10:26 – Proefinjecties van de virussen die Genzyme wil gebruiken voor menselijke proeven laten indrukwekkende verspreiding van het virus door de hersenen zien.

10:29 – Dit is erg opwindend, want één van de vroegere obstakels in deze aanpak was de relatief beperkte verspreiding van het geïnjecteerde virus in de hersenen.

10:31 – Zorgvuldige observatie van geïnjecteerde apen liet geen gezondheidszorgen zien in de maand die volgde op de injectie van het testvirus.

11:06 – Daarna geeft Geoff Nichol van Sangamo Biosciences een update over 'Zinc Finger' medicijnen om de productie van het mutante huntingtine eiwit te verlagen.

11:07 – Meer over zinc finger medicijnen vindt u hier <http://en.hdbuzz.net/103>

11:10 – Zinc finger medicijnen hebben als doel het uitzetten van de productie van het mutante eiwit bij de bron. Ze blijven plakken aan het DNA van het gen binnenin de cellen.

11:10 – Na het vastplakken wordt het mutante eiwitgen uitgezet.

11:11 – Meer nog, de zinc finger medicijnen kunnen de mutante kopie van het gen uitschakelen, terwijl de gezonde kopie gespaard wordt.

11:12 – Het sparen van het gezonde huntingtine gen is erg interessant, want het uitzetten ervan zou erg onbevredigende effecten kunnen hebben – maar dat weten we niet zeker.

“De eerste proef heeft als doel vast te stellen of de toediening van Htt-Rx in de hersenen via het ruggenmerg veilig is. ”

11:16 – Sangamo werkt samen met Shire Pharmaceuticals om de zinc finger medicijnen te ontwikkelen.

11:16 – Het zinc finger medicijn wordt in de hersenen geïnjecteerd als een 'recept' gedragen door een onschadelijk virus.

11:17 – Het virus vindt zijn plaats in de hersencellen, en de cellen zelf worden een fabriek dat het zinc finger medicijn aanmaakt.

11:18 – Dit betekent in theorie dat de zinc finger medicijnen een directe oplossing zijn ter voorkoming of vertraging van de ZvH.

11:18 – Het nadeel is dat, als er zich ongewenste effecten voordoen, deze ook langdurig zullen zijn – dus het is belangrijk om deze medicijnen zorgvuldig te testen.

11:19 – Tot dusver zijn de zinc finger medicijnen getest in verscheidene muismodellen, en het ziet ernaar uit dat het veilig en effectief is.

11:19 – Het uitzoeken hoe medicijnen veilig naar de hersenen kunnen worden overgebracht is de volgende grote uitdaging voor Sangamo en Shire.

11:21 – Een klinische proef van zinc finger medicijnen staat momenteel op de agenda, waarschijnlijk voor patiënten met vroege symptomen van de ZvH.

11:41 – Frank Bennett, van Isis Pharmaceuticals, spreekt op deze conferentie over de inspanningen van zijn bedrijf rondom medicijnen genaamd "antisense oligonucleotides".

11:43 – Deze "ASO" moleculen zijn een andere manier om de specifieke RNA moleculen te vernietigen, waarmee de niveaus van het eiwit dat we kwijt willen worden verlaagd.

11:44 – Isis werkt aan de ontwikkeling van ASO moleculen die het huntingtine RNA vernietigen, en daarmee bijdragen aan de afname van huntingtine eiwitniveaus.

11:47 – Isis heeft aangetoond, door middel van een groot aantal dierlijke proeven, dat het reduceren van huntingtine in de hersenen door gebruik te maken van ASO's, ZvH symptomen in muismodellen verbetert.

11:48 – Isis heeft ervaring met deze typen molecule – ze hebben meer dan 6.000 patiënten in 100 klinische proeven voor andere ziekten.

11:49 – Zoals vele andere medicijnen kunnen ASO's niet in de hersenen komen via bloed, dus moeten ze op één of andere manier geïnjecteerd worden.

11:51 – Om in de hersenen te komen, moeten injecties plaats vinden in de onderkant van de ruggengraat, in de ruggenmergvloeistof die de medicijnen naar de hersenen vervoert.

11:51 – Deze manier is al vele malen gebruikt in menselijke studies gedaan door Isis voor andere ziekten, en tot nu toe lijkt het veilig en effectief.

11:52 – In muizen die zijn behandeld met ASO's die huntingtine aanvallen, houden de effecten van de medicijnen maandenlang aan zonder dat er een nieuwe dosis nodig is.

11:56 – Zoals de andere bedrijven hier, heeft ook Isis al gedetailleerde veiligheidsstudies met apen uitgevoerd.

12:02 – Als een extra controle van hun aanpak heeft Isis ook in varkens ruggenmergtoediening uitgevoerd, want varkens hebben blijkbaar een erg lange ruggengraat!

12:05 – Zullen ASO's ook werken bij mensen? Isis heeft een programma ontwikkeld voor de ziekte genaamd Spinale Musculaire Atrofie waarbij het medicijn op eenzelfde manier wordt toegediend.

12:07 – Hersen- en ruggenmergweefsel van Spinale Musculaire Atrofie patiënten laten zien dat ASO's effectief aankomen in de hersenen na toediening in de ruggenmergvloeistof.

12:09 – Ondanks dat het aantal patiënten erg laag is, stelt men toch vast dat kinderen met spinale musculaire atrofie die Isis' medicijnen krijgen, een verbetering laten zien.

12:11 – Isis lanceert een menselijke ZvH proef die ergens in de eerste helft van 2015 van start gaat! Het medicijn heet "HTT-Rx", en de proef is gericht op veiligheid.

12:13 – De eerste proef heeft als doel vast te stellen of de toediening van Htt-Rx in de hersenen via het ruggenmerg veilig is.

12:15 – Wat een ochtend! Al deze 'uitschakel' methoden lijken erg opwindende manieren om de ZvH te behandelen, en de technologie is al vergevorderd!

12:22 – Doug Macdonald van het CHDI geeft leiding aan de werkzaamheden van de stichting die gericht zijn op het zoeken naar "biomarkers" voor de huntingtine uitschakelstudies. Wat is een biomarker?

12:23 – Als we het huntingtine eiwit in de hersenen uitschakelen, hoe weten we dan dat de medicijnen werken? We kunnen geen monsters van het hersenweefsel nemen om het te controleren.

12:24 – Dus is Macdonald op zoek naar andere manieren om de effecten van de uitschakelingmedicijnen te controleren.

12:25 – Een manier om dit te controleren is door het meten van van huntingtine eiwit niveaus in vloeistoffen zoals de ruggenmergvloeistof. Hier monsters van nemen is vrij makkelijk.

12:27 – Het CHDI en Isis gebruiken ook ratten om te testen of de niveaus van het huntingtine eiwit in het ruggenmergvloeistof veranderen na toediening van de uitschakelmedicijnen.

12:30 – De allernieuwste gegevens suggereren dat het mogelijk is dat de niveaus van het huntingtine eiwit in het ruggenmergvloeistof enigszins lijken op de niveaus in de hersenen.

---

*Dr. Wild en Dr. Carroll hebben steun ontvangen voor hun onderzoek van de organisator van de conferentie, de CHDI Foundation. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...*

---

## GLOSSARIUM

**therapieën** behandelingen

**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

**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 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 27 oktober 2020 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/190>