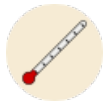


Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington. In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers. Voor de hele ZvH gemeenschap.

Start: eerste mensen werden behandeld met een gen-uitschakelmedicijn voor de ziekte van Huntington



Belangrijke mededeling: eerste ZvH patiënten behandeld met een gen-uitschakelmedicijn.

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 4 december 2015

Bewerkt door Dr Tamara Maiuri; Vertaald door Gerda De Coster

Origineel gepubliceerd op 19 oktober 2015

Vandaag werd bekend dat de eerste patiënten met de ZvH, succesvol, een dosis gen-uitschakelmedicijn, dat gericht is op het ZvH gen, toegediend kregen. Deze dappere vrijwilligers zijn de eerste ZvH patiënten ooit die worden behandeld met medicijnen die ontworpen zijn om de oorzaak van de ZvH aan te pakken, een benadering van een behandeling met een enorm potentieel. Waarom maakt dit nieuws ons zo enthousiast?

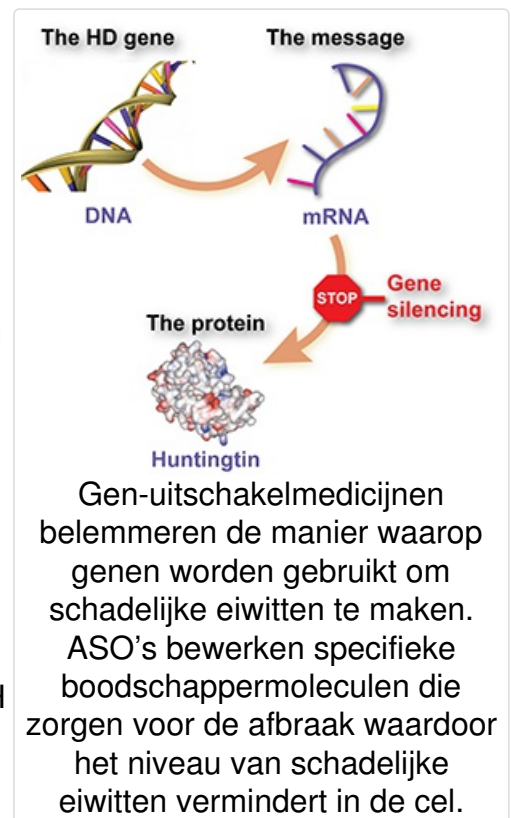
Genen uitschakelen

Veel ZvH onderzoekers, waaronder de redactie van HDBuzz, zijn er van overtuigd dat een behandelingsaanpak genaamd *gen-uitschakeling* (gene silencing) de meest veelbelovende aanpak is in het ZvH onderzoek op dit moment. Om te begrijpen waarom, moeten we het even hebben over de fundamentele van de ZvH.

Elke ZvH patiënt heeft een gemuteerde versie geërfd van een gen dat we soms het *ZvH-gen* noemen. In wetenschappelijke kringen wordt het gen eigenlijk *huntingtine* genoemd of verkort *HTT*, maar dat kan een beetje verwarrend zijn.

Iedere mens heeft twee exemplaren van het ZvH gen geërfd, een van moeder en het ander van vader. In elke ZvH patiënt heeft een van deze kopieën een soort genetische stotter, een repetitief stukje code aan het ene uiteinde van het gen, dat morrelt aan de manier waarop dit gen zijn werk doet. Dit blijkt slecht nieuws te zijn - de ZvH is het gevolg van deze stotter eens hij langer is dan een kritische drempel.

We begrijpen nog steeds niet veel over de ZvH. Wat het ZvH gen normaal doet, waarom het dit repetitief stuk DNA heeft en waarom het langer wordt, zijn vragen waarover nog steeds geen wetenschappelijke consensus is.



Het is echter boven alle twijfel verheven dat elke ZvH patiënt hetzelfde type mutatie heeft, namelijk een verlenging van een stukje DNA herhaling in het ZvH gen. In de code die wetenschappers gebruiken om genetische sequenties te beschrijven, worden de stotterende letters afgekort tot “CAG”. Dat is de reden waarom je zou kunnen gehoord hebben dat mensen praten over “CAG herhalingen”.

Deze genetische zekerheid is angstaanjagend voor familieleden. Als je moeder of vader de ZvH heeft, heb je 50% kans om deze vreselijke mutatie te erven. Maar er is een keerzijde aan dit slechte nieuws: deze zekerheid geeft ons een heel goed doel om te trachten de ZvH aan te vallen. Waarom proberen we niet gewoon om van het mutante ZvH gen af te geraken aangezien elke ZvH patiënt dit gen heeft?

In vorige generaties had men dit kunnen vergelijken met de vraag aan iemand om het onmogelijke mogelijk te maken, maar we leven in verbazingwekkende tijden. Het blijkt dat dit soort dingen nu wel kunnen, want in de afgelopen 20-30 jaar, hebben wetenschappers technieken ontwikkeld, om eender welk gen naar believen uit te schakelen.

Wetenschappers zijn van nature een nieuwsgierige bende. Terwijl ze rondsnoefden in de manier waarop cellen hun werk doen, ontrafelden ze een breed scala van mogelijkheden om bepaalde genen uit te schakelen. Je hebt misschien gehoord over “antisense oligonucleotiden (ASO’s)”, “zinkvinger nucleasen (ZFN’s)” of “transcriptie activatorachtige effector nucleasen (Talens)”. Het idee achter deze waaier van benaderingen is hetzelfde: cellen zodanig om de tuin leiden dat ze het ZvH gen - en uitsluitend het ZvH gen - uitschakelen.

Isis en ASO's

Een groot aantal onderzoekers past deze benaderingen (en meer!) al toe op het probleem om het ZvH gen buiten werking te stellen. Het meest geavanceerde programma maakt gebruik van een vorm van geneesmiddelen genaamd “antisense oligonucleotiden” of “ASO's”. In wezen zijn ASO's korte, sterk veranderde stukjes DNA, die een cel het bevel geven om een bepaald gen te vernietigen.

In vergelijking met andere technieken die genen aan of uitschakelen bestaan ASO's al geruime tijd. Het bedrijf met het meest geavanceerde ZvH gen-uitschakelprogramma heet Isis Pharmaceuticals, dat werd opgericht in 1989. Voor diegenen onder ons die zich de val van de Berlijnse Muur herinneren, 1989 lijkt misschien niet zo lang geleden, maar in de biotechnologische wereld is dat heel lang.

Het voordeel van deze ervaring is dat Isis een lange geschiedenis heeft in het toepassen van ASO's op menselijke ziekten. Versies van hun verschillende ASO medicijnen zijn getest in duizenden mensen met een breed scala van

“

Deze genetische zekerheid is angstaanjagend voor familieleden. Als je moeder of vader de ZvH heeft, heb je 50% kans om deze vreselijke mutatie te erven. Maar er is een keerzijde aan dit slechte nieuws: deze zekerheid geeft ons een heel goed doel om te trachten de ZvH aan te vallen.

”

gezondheidsproblemen. Hun medicijnen zijn ook goedgekeurd door regelgevende instanties zoals de FDA zodat ze een realistisch beeld hebben van wat er nodig is om een medicijn tot bij mensen te brengen.

Gelukkig voor ons, heeft Isis een ASO ontwikkeld dat ze "ISIS-HTTRx" noemen en dat kan ingezet worden om het ZvH gen uit te schakelen. Dieren behandeld met de muisversie van dit medicijn tonen opmerkelijke en belangrijke verbeteringen in de ZvH-achtige symptomen en veel wetenschappers zijn hier erg enthousiast over.

Het succes van ZvH gen-uitschakelgeneesmiddelen in muizen is knappe wetenschap maar een klinische studie voor ZvH patiënten uitvoeren, is een groot en duur probleem. Isis begrijpt dat ze partners nodig heeft met heel veel geld en nog meer klinische ervaring om de medicijnen zo snel mogelijk tot bij de patiënten te brengen. Daarom hebben ze een partnership opgezet met de farmaceutische gigant Roche om ISIS-HTTRx zo snel en vakkundig mogelijk te testen.

De eerste HTTRx studie

Zoals we onlangs beschreven in HDBuzz (<http://en.hdbuzz.net/203>), is het goedgekeurd krijgen van medicijnen een lang en ingewikkeld proces. De eerste stap op deze weg wordt een fase 1 klinische studie genoemd. Elke fase 1 studie heeft slechts een enkel essentieel doel: nagaan of een experimenteel geneesmiddel veilig is voor mensen. Niet voor muizen, niet voor apen of ratten maar voor mensen.

Fase 1 studies worden meestal uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers, maar in dit geval wordt de fase 1 studie van ISIS-HTTRx uitgevoerd bij 36 ZvH patiënten in Canada, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland. Dit lijkt misschien een klein aantal patiënten, maar vergeet niet dat het doel van deze studie is om de veiligheid na te gaan. Daarom willen we een klein aantal vrijwilligers behandelen en zo eventuele problemen opsporen voordat we het middel testen in een grotere groep.

Dit geldt zeker voor een geneesmiddel zoals ISIS-HTTRx dat rechtstreeks in de hersenen wordt afgeleverd. Na veel experimenteren, heeft Isis een plan ontwikkeld om ASO's rechtstreeks in de cerebrospinale vloeistof (of CSF, NI: hersenvocht) af te leveren. CFS is een vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omhullen. Omdat deze vloeistof circuleert, zal de injectie van een kleine hoeveelheid geneesmiddel aan de basis van de ruggengraat moeten leiden tot de verspreiding van het geneesmiddel door de gehele hersenen.



Twee bedrijven, Isis Pharmaceuticals en Roche Pharma, werken hard om genuitschakelmedicijnen tot bij de ZvH patiënten te brengen.

Er is al veel huiswerk gedaan in dieren zowel als mensen om erachter te komen of dit trucje werkt maar we moeten natuurlijk uiterst voorzichtig zijn elke keer als we een experimenteel medicijn in iemands brein moeten afleveren. Dat is de reden waarom slechts een relatief klein aantal patiënten betrokken zijn bij deze eerste fase 1 studie van ISIS-HTTRx.

Deze vraag over de verspreiding van het geneesmiddel in de hersenen is een belangrijke kwestie. Uit de door Isis verzamelde gegevens tot dusverre, is gebleken dat het medicijn terecht komt in vele delen van de hersenen, maar niet in het gedeelte dat striatum genoemd wordt.

Dit is jammer omdat het striatum het meest beschadigde deel van de hersenen is bij de ZvH. De hoop is dat de herstelling van andere hersendelen met een ASO toch nuttig is voor het striatum, en uitzoeken of dit waar is, is een van de doelstellingen van deze studie.

Wat is er gebeurd?

Wat is dan het grote nieuws? Wel, Isis heeft zojuist aangekondigd dat aan de eerste patiënten, met succes, ISIS-HTTRx werd toegediend. Professor Sarah Tabrizi, verantwoordelijk voor het klinisch onderzoek van deze studie aan het University College in Londen, heeft gezegd: “Ik ben blij dat dit antisens medicijn nu veilig is toegediend aan de eerste patiënten. Families die lijden onder de ZvH wachten al decennia op deze mijlpaal. Ik kijk ernaar uit om het goede verloop van deze eerste proef te garanderen en hopelijk ISIS-HTTRx te begeleiden doorheen het onderzoek naar klinische werkzaamheid en licentieprocedure”.

“

Gelukkig voor ons heeft Isis een bepaalde ASO ontwikkeld, dat ISIS-HTTRx wordt genoemd en dat het ZvH gen het zwijgen moet opleggen.

”

Dit betekent dat het onderzoek gestart is en dat de eerste vrijwilligers behandeld werden zonder directe complicaties. In het volgend jaar of zo zullen deze vrijwilligers intens worden opgevolgd zodat kan gegarandeerd worden dat zij geen onverwachte complicaties krijgen van de behandeling. Ze zullen tevens beoordeeld worden op een aantal dimensies om na te gaan of het medicijn werkt of niet, en belangrijke informatie verschaffen voor de planning van studies met ZvH gen-uitschakelmedicijnen in de toekomst.

Waar gaat dit heen?

Deze aankondiging betekent een enorme mijlpaal, maar het is slechts een stap op het pad van de ontwikkeling van de gen-uitschakelbenadering bij de ZvH. Als deze fase 1 studie succesvol is en het geneesmiddel veilig blijkt, zal een ander onderzoek nodig zijn om te bewijzen dat dit medicijn een impact heeft op ZvH symptomen. Vergeet ook niet dat deze onderzoeken experimenten zijn waarvan we de uitkomst niet weten. Het is mogelijk dat de drug veilig blijft maar onvoldoende effect heeft in de hersenen om de ZvH symptomen betekenisvol te beïnvloeden.

Dit klinkt ontmoedigend, maar patiënten en families kunnen troost vinden in de wetenschap dat de planning voor het volgende onderzoek al aan de gang is. Iedereen die betrokken is bij dit

project wil zo snel mogelijk veilige en effectieve medicijnen voor de ZvH in de kliniek.

De aankondiging van vandaag is een opmerkelijke stap in de lange strijd tegen de ZvH. We vinden dit zeer spannend en zijn de onderzoekers en de deelnemers aan dit cruciaal onderzoek zeer dankbaar. Hou HDBuzz dus in de gaten voor meer updates naarmate deze onderzoeken vorderen.

Ed Wild, medehoofdredacteur van HDBuzz, is een van de onderzoekers in het ISIS-HTTRx onderzoek. Dr. Wild was niet betrokken bij het schrijven of redigeren van dit artikel of bij de beslissing om het te publiceren. Jeff Carroll, de auteur van die artikel, heeft reeds een lange (niet-financiële) samenwerking met Isis Pharmaceuticals maar is niet betrokken in het HTTRx onderzoek. Geen enkele medewerker van Isis of Roche heeft meegewerkt aan het schrijven of redigeren van dit artikel. Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...

Verklarende woordenlijst

Zinkvinger Nucleasen Moleculaire machines die zich hechten aan een specifieke DNA-sequentie en dan de DNA-streng knippen.

klinisch onderzoek zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een medicijn op mensen

gen-uitschakeling benadering om de ZvH te behandelen door gebruik te maken van specifieke moleculen die de cellen bevelen om het schadelijke huntingtine-eiwit niet te produceren.

transcriptie eerste stap van het recept in een gen om een bepaald eiwit te produceren. Transcriptie = het maken van een RNA werkkopie van het gen. RNA is een chemische boodschapper die lijkt op DNA.

ASO's een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA moleculen worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen

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

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

© 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

Gegeneerd op 1 juli 2017 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/204>