

## De kracht van virussen benutten om de ziekte van Huntington te behandelen

Researchers ontwikkelen een medicijn om efficiënter gen remmende medicijnen te verspreiden doorheen de hersenen



Geschreven door Dr Leora Fox 14 mei 2016 Bewerkt door Professor Ed Wild

Vertaald door Vik Hendrickx Origineel gepubliceerd op 1 februari 2016

**N**ieuwe therapieën voor aandoeningen zoals de ZvH zijn in ontwikkeling, maar deze medicijnen in de hersencellen brengen blijft een grote uitdaging. Een groep wetenschappers heeft een onschadelijk virus opnieuw ontworpen en getest. Het is in staat op een effectieve manier gen-blokkerende boodschappen te verspreiden door de hersenen van muizen, en het doet dit beter dan veel in de natuur voorkomende virussen. Meer nog, het kan door een gewone injectie in het bloed gegeven worden, wat grote potentie biedt voor onderzoek in gen-blokkering en daarbuiten.

## Geavanceerde therapieën afleveren in hersencellen.

De ZvH wordt veroorzaakt door een fout in de genetische code – een DNA spellingsfout die aanleiding geeft tot de bouw van een giftige, gemuteerde variant van het huntingtine-eiwit. Na verloop van tijd vernietigt dit eiwit de hersencellen.



*Het oppervlak van een virus is bekleed met moleculen die als sleutels deuren kunnen openen en het virus binnen te laten.*

Een basisstrategie tijdens de zoektocht naar een behandeling van de ZvH bestaat er in een bericht te sturen naar de hersencellen met de opdracht de productie van het schadelijk

eiwit stop te zetten. Dit is de basis voor **gen-blokkering** bij de ZvH. Er bestaan verschillende benaderingen voor dit type van behandeling, zie o.a. HDBuzz artikel <http://nl.hdbuzz.net/204> waar een klinische studie die nu in uitvoering is beschreven wordt.

De genetische blauwdruk voor de ZvH-fout is bij elke patiënt in elke Huntingtoncel aanwezig. Het is een grote uitdaging bij onderzoek naar gen-blokkering hoe het medicijn naar zoveel mogelijk hersengebieden te brengen, en dit bij voorkeur zonder invasieve behandeling zoals hersenchirurgie. Aangezien de ZvH steeds meer als een aandoening van de volledige hersenen wordt beschouwd zou de meest effectieve behandeling een wijdverspreid bereik moeten hebben waarbij het gemuteerde huntingtine wordt geëlimineerd in een hoog percentage zenuwcellen.

Wij zijn enthousiast over recente technologische vooruitgang op dit gebied: een gewijzigd virus dat het potentieel heeft om een ZvH bestrijdende therapie op een effectievere manier af te leveren. Het is nog in een vroege onderzoeksfase en kan nog niet in mensen worden getest, maar uiteindelijk is het misschien in staat gen-blokkerende medicijnen niet-operatief dieper en efficiënter in de hersenen in te brengen.

## **De kracht van virussen benutten**

Onderzoekers maken al lang gebruik van virussen om de verspreiding van genetisch materiaal doorheen de hersenen te bestuderen. Deze virussen verwekken geen ziekten (vb. griep), het zijn in de natuur voorkomende onschadelijke virussen die door wetenschappers gewijzigd worden voor onderzoeksdoeleinden. Bij de ZvH tracht men gebruik te maken van de natuurlijke aanleg van virussen om in cellen binnen te dringen, en vervolgens in de cel genetische berichten vrij te laten die de productie van het gemuteerde huntingtine stoppen.

Een speciaal kenmerk van 'gen-blokkerende' medicijnen is dat zij gemaakt worden van chemische stoffen die op DNA lijken. Zo kunnen zij ingrijpen op de cel mechanismen die een genetisch recept omzetten in een eiwit.

Virussen zijn hoofdzakelijk kleine pakketten genetisch materiaal – DNA of het aanverwante RNA – met daaromheen een omhullende wand. Het buitenoppervlak van een virus is bekleed met moleculen die als sleutels dienen om deuren te openen zodat het virus in de cel kan binnendringen. Eenmaal in de cel barst het virus open en laat dan het genetisch materiaal vrij. Dit gebeurt stiekem omdat de cel met de nieuwe genetische blauwdruk omgaat alsof die daar altijd geweest is. De virusdeeltjes worden samen met de oorspronkelijke code gebruikt.

Zoals bij verkoudheid wordt het celmechanisme gekaapt door de nieuwe genetische informatie van de virussen waardoor miljoenen nieuwe virussen ontstaan totdat deze door het immuunsysteem worden opgemerkt en uitgeschakeld. Maar met het oog op hersenonderzoek kunnen wetenschappers zowel de virusverpakking als de inhoud ervan herontwerpen. Zij kunnen de eiwitbuitenmantel uitrusten met nieuwe genetische sleutels en

het virus vullen met geneeskrachtig genetisch materiaal, waardoor bijvoorbeeld het ZvH-gen geblokkeerd wordt.

**“Een virus, AAV-AS, blijkt gemakkelijk door te dringen tot in neuronen. Er aan vastgehechte eiwitsleutels zijn zeer effectief bij het openen van moleculaire deuren op het oppervlak van neuronen. ”**

Bij laboratorium experimenten met gen-blokkerende medicijnen werd vroeger gebruik gemaakt van een onschadelijk virus dat **adeno-associated virus** of **AAV** wordt genoemd. Alhoewel veel AAV's via de bloedbaan in de hersenen kunnen doordringen zijn ze doorgaans niet in staat om ook de neuronen te bereiken, en juist deze cellen zijn essentieel voor de werking van de hersenen. De kans is groter dat zij naar “ondersteunende” cellen gaan. Voor de behandeling van neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ZvH is het belangrijk dat de lading rechtstreeks aan de neuronen geleverd wordt , en aan zoveel mogelijk neuronen.

## **Een virus ontwerpen om in neuronen door te dringen**

Onlangs heeft een team medewerkers uit Massachusetts en Alabama - onder leiding van Miguel Sena-Esteves, een wetenschapper werkzaam bij het Gene Therapy Center van de UMass Medical School - AAV's bewerkt, en getest of ze gemakkelijker kunnen binnendringen in neuronen en zich overal door de hersenen kunnen verspreiden. De wetenschappers wijzigden de buitenwand van de AAV's door extra eiwitketens toe te voegen en te testen of deze nieuwe 'sleutels' beter kunnen doordringen in verschillende soorten hersencellen.

Zij testten hun nieuw ontworpen moleculaire sleutels door injectie van de virussen in de aders van muizen. Dit is een belangrijk punt - de AAV's kunnen door de bloedbaan hun weg vinden tot in de hersenen zonder noodzaak tot invasieve chirurgie.

## **Inbreken – en huntintine blokkeren.**

Eén virus dat **AAV-AS** wordt genoemd bleek zeer goed binnen te dringen in neuronen, beter dan alle andere AAV's. De aangehechte eiwitsleutels openden efficiënt de moleculaire deuren op het oppervlak van de neuronen. Door de AAV eiwitmantel te vullen met een genetische code zodat een groen oplichtend eiwit ontstond konden ze gemakkelijk aantonen dat het virus zeer veel delen van de muishersenen en -ruggenmerg had bereikt.

Een doeltreffend en verrijkend transportsysteem als dit heeft enorm potentieel, niet alleen voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen, maar ook voor fundamenteel onderzoek naar hersenfuncties.

De volgende stap bestond uit de neuron-vriendelijke eiwitmantel te vullen met gen-blokkerend materiaal en te zien of dit effect heeft in muizen. Ze gebruikten hiervoor een gen-blokkerende molecule die microRNA wordt genoemd. Ze kozen een microRNA dat de aanmaak van muishuntingtine zou blokkeren, verpakten het in het AAV-AS virus en testten het bij een normale muis.



*Het nieuwe virus kan zeer effectief inbreken in neuronen en gen-remmend materiaal afleveren.*

Eén enkele behandeling met het virus via een ader in de staart van de muis verminderde het niveau van het muishuntingtine in vele gebieden van de hersenen – waaronder een afname van 40-50% in het striatum; dit is een zeer diep in de hersenen gelegen regio die getroffen wordt door de ZvH in de beginfase van de ziekte . Dit is indrukwekkend, zelfs in vergelijking met studies waar chirurgie werd toegepast om gen-blokkering in de hersenen toe te passen.

## **De volgende stap voor AAV technologie**

Dit is zonder enige twijfel opwindend, en in de toekomst zou het echt belangrijk kunnen worden om met gen-blokkerende medicijnen de ZvH te behandelen. Maar zoals altijd zijn er enige belangrijke punten om op te merken.

Belangrijk is dat de onderzoekers niet het normale ZvH-muismodel gebruikten om het virus te testen, zij blokkeerden het **normale huntingtine** in een gezonde muis. Zij bewezen zodoende dat het virus kan binnendringen in neuronen en daar zijn gen-blokkerend werk kan doen. Dit is natuurlijk niet het uiteindelijke doel – ZvH gen-blokkerende behandelingen hebben als doel het **mutante** huntingtine te stoppen, de echte schuldige. Maar nu de technologie bestaat kan men de nieuwe AAV-eiwitmantel vullen met ZvH-blokkerende medicijnen en nagaan of dit een gunstig effect zou hebben op de symptomen bij muizen. Dat is waarschijnlijk de volgende stap.

Het virus beweegt redelijk goed door de hersenen maar perfect is het niet en verder onderzoek zal blijven inspelen op de uitdaging om geneesmiddelen te leveren aan neuronen. Net als bij vele wetenschappelijke doorbraken was deze ontdekking deels toeval. Niemand weet met zekerheid waarom de moleculaire sleutel op het AAV oppervlak zo effectief het virus in de neuronen brengt. Dat is een onderwerp voor toekomstig onderzoek.

Ondertussen volgen hier enige belangrijke vaststellingen over het nieuw ontdekte virus:

1. Het kan in de bloedbaan worden geïnjecteerd en de hersenen bereiken
2. Het kan efficiënter binnendringen in neuronen dan eerder geteste virussen
3. Het kan zich verspreiden door de hersenen
4. Het kan effectief gen-blokkerend materiaal dragen

Deze technologie is ver van klaar om getest te worden bij mensen. Meerdere zorgvuldige testen in diermodellen zijn noodzakelijk om na te gaan of ze veilig en effectief is. Dit werk is echter belangrijk voor de ontwikkeling van gen-blokkerende therapieën voor de ZvH en andere aandoeningen. Efficiëntere virale afgiftesystemen openen nieuwe wegen naar onderzoek van de hersenfuncties.

---

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

---

## GLOSSARIUM

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

**huntingtine-eiwit** Eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen  
**therapieën** behandelingen

**neuron** Hersencellen die informatie opslaan en doorgeven

**RNA** De chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

**AAV** breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.

