

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

## Ziekte van Huntington Therapeutische Conferentie 2016 - dag 2



Strategieën voor het wegwerken van mutant huntingtine & klinische studie update: Dag 2 ZvH Therapeutic Conference

Geschreven door Dr Jeff Carroll op 11 juli 2016

Bewerkt door Dr Ed Wild; Vertaald door Vik Hendrickx

Origineel gepubliceerd op 25 februari 2016

*Na een boeiende dag met wetenschap gisteren gaat het dag 2 over strategieën om cellen te ontdoen van het gemuteerde huntingtine-eiwit, en over boeiende verslagen over huidige en geplande klinische proeven.*

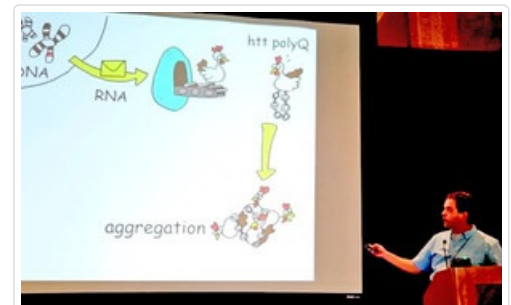
### Woensdagmorgen – huntingtine verlagende strategieën

Huntingtine verlaging of “gene silencing/ gen uitschakeling” is waarschijnlijk de meest belovende potentiële ZvH-strategie. Aangezien elk ZvH-geval veroorzaakt wordt door het overerven van een gemuteerd ZvH-gen, is het wegwerken van deze gevolgen een zeer aantrekkelijk idee! We bespraken gen-uitschakeling in een vroeger HDBuzz artikel: <http://nl.hdbuzz.net/23/>

\*\* Ignacio Munoz-Sanjuan \*\* geeft een update over de inspanningen van het CHDI om “biomarkers” te ontwikkelen voor gen-uitschakelingstudies. Een “biomarker” is een soort laboratoriumtest om te zien of een experimenteel medicijn doet waarvoor het ontworpen is. Met ZvH-genuitschakelingstudies is het doel om de niveaus van het door het ZvH-gen gemaakte eiwit te verlagen.

In het laboratorium kunnen we gemakkelijk meten hoeveel gemuteerd huntingtine eiwit wordt geproduceerd om te bepalen of gen-uitschakelings medicijnen werken. Maar zodra we een behandeling met ZvH-patiënten starten is het niet gemakkelijk om toegang te krijgen tot ons belangrijkste onderzoeksobject – de hersenen. De technieken die Munoz-Sanjuan beschrijft omvatten beeldvormende technieken waarmee onderzoekers de gezondheid van de hersenen controleren op een niet-invasieve wijze. In muizen behandeld met gen-uitschakelings medicijnen werd met deze beeldvormende technieken verbetering vastgesteld zonder dat hersenoperaties noodzakelijk waren.

Deze laboratoriumresultaten worden nu onderzocht in ZvH-patiënten - hopelijk zullen zij toekomstige gen uitschakelingstudies ondersteunen. Behalve met beeldvorming kunnen we trachten direct het huntingtine eiwit te meten. Recent hebben meerdere groepen technieken



Eric Reitz gebruikte zelf- getekende cartoons om zijn werk over cellulaire afvalverwerking te beschrijven

ontwikkeld om huntingtine te meten in het hersenvocht (<http://nl.hdbuzz.net/197/>). Deze techniek werd reeds opgenomen in gen-uitschakelingstudies die nu in uitvoering zijn.

**\*\* Pavlina Konstantinova \*\*** is directeur emerging technologies van uniQure, een Nederlandse bedrijf met interesse in gen-uitschakelings technieken voor de ZvH. uniQure gebruikt minivirussen om kleine stukjes DNA in cellen te brengen met de instructie het huntingtine eiwitniveau te verlagen. Wij hebben onlangs vergelijkbare technieken beschreven in <http://nl.hdbuzz.net/211/>. uniQure test haar gen-remmende virussen in ZvH-muizen in samenwerking met en met de hulp van ZvH-onderzoekers. Met lange termijn muisstudies tracht uniQure eveneens beter te begrijpen of het veilig is het niveau van het ZvH-gen te verlagen.

De laatste presentatie van deze ochtend is van **\*\* Jodi McBride \*\***, die gen-uitschakeling bestudeert in zowel muizen als apen. Grotere dieren zoals apen zijn belangrijk omdat ze grote, complexe hersenen hebben zoals mensen. Werken met muizen is gemakkelijk! McBride werpt een cruciale kwestie op voor gen-uitschakelingstudies: hoe veilig is het om het huntingtine eiwit niveau te verminderen? Het lab van McBride past gen-uitschakeling toe in apenhersenen om te zien of deze behandeling geen schadelijke bijwerkingen vertoont. McBride's team experimenteert met een nieuwe hersenscanner die chirurgen in staat stelt het gen-therapie virus veel nauwkeuriger in te brengen. McBride werkt ook aan de ontwikkeling van een ZvH-apenmodel door gemuteerde ZvH –genen met behulp van virussen in de hersenen te brengen.

Via videoconferentie brengt **Feng Zhang** het zeer actuele onderwerp 'genome editing' ter sprake. Wetenschappers geloofden ooit dat we onherroepelijk gebonden waren aan het DNA waarmee we geboren zijn, maar nieuwe technieken maken het mogelijk om DNA te bewerken. Zhang heeft baanbrekend onderzoek uitgevoerd met het meest gebruikte gereedschap om het genoom te wijzigen: **\*\* CRISPR / Cas9 \*\***, zie <http://nl.hdbuzz.net/149/>. Het CRISPR/Cas9 systeem, is afkomstig van bacteriën die CRISPR / Cas9 gebruiken als een afweermechanisme tegen virussen. Onderzoekers gebruiken het CRISPR-systeem om specifieke wijzigingen aan te brengen in diverse soorten cellen, inclusief menselijke. Zhang beschrijft de grote CRISPR/Cas9 gereedschapskist die wetenschappers hebben bedacht om specifieke soorten genetische veranderingen aan te brengen. Zhang Jiao's lab beoogt het CRISPR/Cas9 systeem te verfijnen en te verbeteren zodat alleen gewenste wijzigingen aan het DNA worden uitgevoerd. Als je een systeem ontwikkelt dat DNA kan wijzigen, dan wil je er zeker van zijn dat jouw instructies opgevolgd worden!

**\*\* David Rubinsztein \*\*** van Cambridge University bestudeert autophagie - een van de vuilafvoer systemen van cellen. Afval stapelt zich op in ZvH cellen en het afvoersysteem verbeteren kan helpen. Geneesmiddelen om autophagie te verhogen werden getest bij ZvH-muizen waarbij naast verbeteringen echter ook erge bijwerkingen werden vastgesteld . Nu wordt gezocht naar 'propere' medicijnen om autophagie te verhogen. Rubinsztein's team heeft nieuwe methoden gevonden, en bestudeert deze om autophagie te



De veiligheidsraad staat ons toe hogere dosis gen-remmende medicijn toe te passen. Dit betekent dat er geen bezorgdheid rond veiligheid is voor de

activeren. Hij bekijkt ook de relatie tussen het autophagie eerste groep patiënten vuilafvoer systeem en vervoer, het verplaatsen van stoffen in cellen. Genetische mutaties die invloed hebben op het vervoer zijn mogelijk betrokken bij sommige vormen van Alzheimer en Parkinson.

”

\*\* Eric Reits \*\* van de Universiteit van Amsterdam is geïnteresseerd in een ander afval afvoersysteem - het proteosoom. Het proteosoom lijkt op een houtversnipperaar in onze cellen. Ongewenste spullen worden ingevoerd en in kleine stukjes gebroken. Reits heeft een nieuwe manier ontwikkeld om te kijken naar eiwitten die gemarkeerd zijn voor versnippering door het proteosoom. Het proteosoom kan misschien helpen bij het verwijderen van het gemuteerde huntingtine eiwit. Echter, het lijkt minder efficiënt te werken in de hersendelen die het meest door de ZvH zijn aangetast. Kunnen wij het proteosoom activeren om te helpen bij het verwijderen van gemuteerd huntingtine? Reits werkt er aan.

## Woensdagnamiddag: Klinische studies – een stand van zake.

Vanmiddag krijgen we een overzicht van farmaceutische bedrijven met updates van ZvH klinische proeven die nu in uitvoering zijn. \*\* Neal Simon \*\* (Azevan Pharmaceuticals), beschrijft hun STAIR-studie met een medicijn tegen prikkelbaarheid bij ZvH-patiënten. Het begin van een eerste studie, om te onderzoeken of het medicijn veilig is, staat gepland voor eind maart, begin april. Terwijl wordt nagegaan of het medicijn veilig is zal Azevan ook onderzoeken of het middel bij ZvH-patiënten de prikkelbaarheid vermindert.

\*\* Marielle Delnomdedieu \*\* (Pfizer) brengt verslag uit van 4 in uitvoering zijnde studies die momenteel uitgevoerd worden om te achterhalen of hun medicijn werkt tegen de ZvH. Dit medicijn blokkeert de activiteit van een hersen enzym genaamd “PDE10” - zie ons artikel <http://nl.hdbuzz.net/195/>. Pfizer heeft vastgesteld dat het geneesmiddel veilig is en goed verdragen wordt door ZvH-patiënten. Op het moment is de werving voor de Amarilis studie voor 91 % gerealiseerd, waarbij onderzocht wordt of het medicijn de symptomen verbetert. Daarnaast zijn ook studies in uitvoering om te begrijpen of het medicijn het functioneren van belangrijke hersencircuits verbetert bij ZvH- patiënten.

**John Leonard** (Vaccinex) bespreekt het verloop van hun SIGNAL studie. Deze studie is opgedeeld in twee groepen, een ‘cohort A’ en een ‘cohort B’, de eerste groep van 36 patiënten is volledig aangeworven. Voor de tweede groep is de aanwerving nu in uitvoering met als doel het laatste bezoek van een patiënt in september 2017.

Het laatste verslag aangaande klinische studies komt van **Sarah Tabrizi** (University College London) en handelt over de HTRx-CS1 ‘gen uitschakeling’ studie waar zij leiding aan geeft samen met Roche en Ionis. Deze studie onderzoekt of “antisense oligonucleotides” (ASO’s) die de huntingtine eiwit niveaus verminderen, veilig zijn. Omdat ASO’s op zichzelf de hersenen niet kunnen bereiken worden zij via een infuus in het ruggenmergvocht rond de hersenen ingebracht. Dit gebeurt om de vier weken door infusie van het medicijn in het ruggenmergvocht

met behulp van een dunne naald.

Tabrizi toont gegevens van apen die op dezelfde manier als patiënten behandeld werden. ASO-behandeling leidt tot een robuuste vermindering van het eiwit huntingtine in de hersenen.

Tabrizi: “de onderzoeksraad heeft ons toegestaan over te gaan naar een hogere dosis”. Dit betekent dat er in de eerste groep patiënten geen bezorgdheid is over de veiligheid. En het gaat snel! Tabrizi: “geschatte einddatum studie is september 2017”

**Ionis Pharma's HTT<sub>Rx</sub>-CS1: Core Design Elements**

- Phase 1/2a, MAD in early HD patients
- Randomization 3:1 active:placebo
- N=36, divided between 4 cohorts (N=4, 8, 8, 16); max N=48
- Multi-centre
  - 3 sites in UK
  - 2 sites in Germany
  - 1 site in Canada
- Steady Drug
  - administered by IT bolus injection
  - 4 doses/patient, spaced at 28-d intervals

Timeline: 5d w/o (Screening), 12 w/o (Treatment Pd, 4 doses (D1, D29, D57, D85)), 15 w/o (Post-Treatment Pd)

HTT<sub>Rx</sub> program is partnered with **Roche**

Sarah Tabrizi presenteerde een update over de in uitvoering zijnde studie over gen-remming - dit is het studieontwerp.

Tabrizi besluit: “de echte onderzoekshelden van de ZvH-gemeenschap zijn de patiënten en hun gezinnen die al hun tijd geven”.

In de laatste lezing van vandaag suggereert Marcus Munafò (University of Bristol) enkele manieren om wetenschap betrouwbaarder te maken, met minder valse starts.

Een zeer spannende namiddag! Een enorme hoeveelheid werk gebeurt in klinieken over de hele wereld om de fundamentele wetenschap die we hebben gezien, toe te passen in de praktijk.

---

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

---

## Verklarende woordenlijst

**huntingtine eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen

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

**CRISPR** systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken

**PDE10** een eiwit in de hersenen dat een goed doel voor medicijnen en een biomarker kan zijn voor de ZvH. PDE10 wordt haast exclusief gevonden in delen van de hersenen waar hersencellen sterven als gevolg van de ZvH.

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Gegenereerd op 19 januari 2018 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/213>