



Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

[Nieuws Glossarium Over HDBuzz](#)

[Over HDBuzz](#)

[Personen Veel Gestelde Vragen Legaal Sponsoring Delen Statistieken Onderwerpen Contact](#)

[Volg](#)

[Volg](#)

[Twitter Facebook RSS Feed E-mail](#)

[Zoeken in HDBuzz](#)

 

[Nederlands](#)



[Nederlands](#)

[čeština dansk Deutsch English español français italiano Nederlands norsk polski portugûês svenska русский](#)

[中文 中文](#)

[Meer informatie.....](#)

Bent u op zoek naar ons logo? U kunt ons logo downloaden en meer informatie over het gebruik van het logo verkrijgen op onze [deelpagina](#).

Een stap voorwaarts bij het bewerken van genen: CRISPR-Cas9 en de ZvH

Evoluerende CRISPR-Cas 9 techniek wordt nu gebruikt om het ZvH-gen in het brein van levende muizen te bewerken



Geschreven door [Leora Fox](#) 22 maart 2018 Bewerkt door [Dr Jeff Carroll](#) Vertaald door [Gerda De Coster](#) Origineel gepubliceerd op 26 juli 2017

CRISPR-Cas9 is een experimentele techniek voor het bewerken van genen die wordt gebruikt om nauwkeurige veranderingen in het DNA aan te brengen. Voor het eerst hebben wetenschappers deze insteek gebruikt om de ZvH-mutatie in de hersencellen van een muis aan te pakken. Andere onderzoekers zijn [CRISPR Cas9](#) aan het verfijnen om het efficiënter, specifiek en veiliger te maken. Het zal nog een tijd duren voordat het nuttig kan zijn voor ZvH-patiënten, maar de toepassing ervan bij muizen is een spannende stap voorwaarts.

Genbewerking met [CRISPR Cas9](#)

DNA is de fundamentele code die de groei en functie van levende cellen stuurt. Ons vermogen om deze code te

manipuleren, ooit een onderwerp in science fiction, begint nu het het onderzoek te sturen naar erfelijke aandoeningen zoals de ziekte van Huntington. Het ontwerp en gebruik van instrumenten om DNA te veranderen staat bekend als *genbewerking* en een instrument dat recent aandacht heeft gekregen, wordt [CRISPR Cas9](#) genoemd. Sinds de introductie hebben ZvH-wetenschappers onderzocht of [CRISPR Cas9](#) kan worden gebruikt om de genetische mutatie die de ziekte van Huntington veroorzaakt, te corrigeren.

Genbewerkingstechnieken resulteren in een permanente verandering van de DNA code.

Deze experimentele techniek is nog niet klaar om uit te proberen op mensen, maar de stap van reageerbuisjes naar levende cellen naar organismen, is snel gegaan. Recent werk van meerdere onderzoeksgroepen heeft aangetoond dat [CRISPR Cas9](#) kan worden gebruikt om het ZvH-gen in de hersenen van een levende muis te bewerken. Nog opwindender zijn de nieuwste bevindingen van een laboratorium dat een verbeterd ZvH muisgedrag laat zien na het bezorgen van [CRISPR Cas9](#) in de hersenen. Deze genbewerkingstechnologie wordt steeds geavanceerder en verschillende ZvH onderzoeksteams passen deze aan de uitdagingen van de ZvH therapie aan.

Het ZvH-gen: het verhaal bewerken

De ZvH wordt veroorzaakt door een ongewenste toevoeging aan de genetische code. Miljarden biologische bouwstenen, de nucleotiden C, G, A en T, zijn te vinden in het DNA. Deze nucleotiden worden afgelezen in het gen en geïnterpreteerd in blokjes die bekend staan als [exonen](#). Een nucleotide kan je vergelijken met een letter, drie nucleotiden met een woord, een exon met een zin, een gen met een alinea en het complete [genoom](#) met een handleiding die beschrijft welke onderdelen cellen nodig hebben om te groeien en te functioneren.

Laten we inzoomen op één alinea van het verhaal, het gen dat de ZvH veroorzaakt. Bij mensen die voorbestemd zijn om de ziekte te ontwikkelen, bevat de eerste zin een vergissing: een reeks CAG letters die doorgaan ... en doorgaan en doorgaan en doorgaan....en zo verder, ... vele malen meer dan nodig. Wat als we die CAG herhalingsfout zouden kunnen bewerken, zoals de verwijdering van al die extra herhalingen uit de vorige zin? Dat is het belangrijkste aandachtspunt van genbewerking in het ZvH onderzoek en [CRISPR Cas9](#) is een van demogelijke plannen van aanpak.

Genbewerking met [CRISPR Cas9](#)

DNA is de fundamentele code die de groei en functie van levende cellen stuurt. Ons vermogen om deze code te manipuleren, ooit een onderwerp in science fiction, begint nu het het onderzoek te sturen naar erfelijke aandoeningen zoals de ziekte van Huntington. Het ontwerp en gebruik van instrumenten om DNA te veranderen staat bekend als *genbewerking* en een instrument dat recent aandacht heeft gekregen, wordt [CRISPR Cas9](#) genoemd. Sinds de introductie hebben ZvH-wetenschappers onderzocht of [CRISPR Cas9](#) kan worden gebruikt om de genetische mutatie die de ziekte van Huntington veroorzaakt, te corrigeren.

Deze experimentele techniek is nog niet klaar om uit te proberen op mensen, maar de stap van reageerbuisjes naar levende cellen naar organismen, is snel gegaan. Recent werk van meerdere onderzoeksgroepen heeft aangetoond dat [CRISPR Cas9](#) kan worden gebruikt om het ZvH-gen in de hersenen van een levende muis te bewerken. Nog opwindender zijn de nieuwste bevindingen van een laboratorium dat een verbeterd ZvH muisgedrag laat zien na het bezorgen van [CRISPR Cas9](#) in de hersenen. Deze genbewerkingstechnologie wordt steeds geavanceerder en verschillende ZvH onderzoeksteams passen deze aan de uitdagingen van de ZvH therapie aan. Laten we het hebben

Het ZvH-gen: het verhaal bewerken

De ZvH wordt veroorzaakt door een ongewenste toevoeging aan de genetische code. Miljarden biologische bouwstenen, de nucleotiden C, G, A en T, zijn te vinden in het DNA. Deze nucleotiden worden afgelezen in het gen en geïnterpreteerd in blokjes die bekend staan als [exonen](#). Een nucleotide kan je vergelijken met een letter, drie nucleotiden met een woord, een exon met een zin, een gen met een alinea en het complete [genoom](#) met een handleiding die beschrijft welke onderdelen cellen nodig hebben om te groeien en te functioneren.

Laten we inzoomen op één alinea van het verhaal, het gen dat de ZvH veroorzaakt. Bij mensen die voorbestemd zijn om de ziekte te ontwikkelen, bevat de eerste zin een vergissing: een reeks CAG letters die doorgaan ... en doorgaan en doorgaan en doorgaan....en zo verder, ... vele malen meer dan nodig. Wat als we die CAG herhalingsfout zouden kunnen bewerken, zoals de verwijdering van al die extra herhalingen uit de vorige zin? Dat is het belangrijkste aandachtspunt van genbewerking in het ZvH onderzoek en [CRISPR Cas9](#) is een van demogelijke plannen van aanpak.

CRISPR Cas9: de knip maken

Er is geen equivalent van een tekstverwerkingssoftware om genen te bewerken. Om genen op een microscopische schaal te herstellen, één cel per keer, moet de defecte code worden gelokaliseerd en fysiek worden geknipt, en dat is wat [CRISPR](#) Cas9 doet. Dit knippen vereist twee componenten: (1) een **RNA geleider** en (2) een enzymschaar genaamd **Cas9**. Hier is een eenvoudige analogie: stel je voor dat je een stuk lint wilt knippen, maar je vriend heeft de schaar. Je kan het lint met twee handen vasthouden en strak trekken om je vriend precies te laten zien waar hij moet knippen. Dat is [CRISPR](#) Cas9, op microscopische schaal: de [RNA](#) geleider vindt en wijst de juiste plek aan op het DNA en Cas9 fungeert als de schaar die het DNA knipt.

In het laboratorium kunnen wetenschappers specifieke [RNA](#) geleiders ontwerpen die Cas9 laten zien waar ze twee keer moeten knippen, aan beide zijden van het extra lange stuk CAG herhalingen in het ZvH-gen. Vervolgens kunnen de nieuwe uiteinden aan elkaar worden gehecht waardoor het verkeerde onderdeel definitief wordt verwijderd. Dit is hoe wetenschappers [CRISPR](#) Cas9 gebruiken om genetische sequenties te *bewerken*.

Zoals met elke spannende nieuwe technologie, hebben onderzoekers gespeeld met het [CRISPR](#) Cas9-systeem om nieuwe manieren te vinden om dit instrument te gebruiken. Al vroeg realiseerden onderzoekers zich dat ze [CRISPR](#) Cas9 konden gebruiken om vrij eenvoudig te knippen in een specifiek gen. Het reparatieproces dat cellen gebruiken om deze sneden te herstellen is foutgevoelig en leidt er meestal toe dat kleine stukjes van de genetische informatie verloren gaan.

Stel je als analogie voor dat je aan tafel een sms'je stuurt aan een vriend met de boodschap "geef de boter alsjeblieft door". Als je per ongeluk een paar letters hebt overgeslagen, bijvoorbeeld "de l en de e" maar de structuur van het bericht hebt behouden dan zou je vriend, "gf d botr alsjblif door", ontvangen. Als genetische berichten door elkaar geraken met kleine verwijderingen zoals deze, hebben cellen een mechanisme om de fouten te herkennen en de inhoud ervan te negeren. Dit geeft onderzoekers een manier om [CRISPR](#) Cas9 te gebruiken om een gen effectief te *verwijderen* in plaats van de volgorde op een specifiekere manier te *bewerken*.

CRISPR Cas9 in hersenen van een ZvH muis

Een aantal onderzoeksgroepen hebben net ontdekt dat het mogelijk is om het ZvH-gen in het brein van een levende muis te bewerken. Onlangs ontdekte een team onder leiding van Xiao-Jiang Li, werkzaam aan de Emory University in de VS, dat het maken van kleine sneetjes in het ZvH-gen gunstige effecten zou kunnen hebben bij ZvH muizen. Voor deze experimenten gebruikten ze [CRISPR](#) Cas9 in de *verwijdermodus* in plaats van het lange ZvH CAG te vervangen met een korte CAG met behulp van de *bewerkingsmodus*.

Om [CRISPR](#) Cas9 in een ZvH muis te gebruiken, worden de [RNA](#) geleider en de Cas9 "schaar" gedragen door speciaal ontworpen virussen die in de hersenen moeten worden geïnjecteerd. Li's groep paste deze techniek toe op het striatum, een hersengebied dat o.a. de stemming en beweging controleert en door de ZvH beschadigd geraakt. Een paar weken later hadden de [CRISPR](#) Cas9 componenten zich verspreid naar vele cellen, waardoor het disfunctionele ZvH-gen werd uitgeschakeld en de verschijnselen van stress op de neuronen verminderd waren.

"Het meest spannende aspect van dit experiment was het herstel van oudere muizen die al symptomen hadden ontwikkeld. "

Na drie maanden waren er minder schadelijke klonters huntingtine eiwit gevormd in de hersencellen en presteerden de ZvH muizen enigszins beter op de bewegingstests. Het meest spannende aspect van dit experiment was het herstel van oudere muizen die al symptomen hadden ontwikkeld. Zelfs 9 maanden oude muizen (rond de middelbare leeftijd) verbeterden na het ontvangen van de injecties, wat suggereert dat hun hersenen gedeeltelijk konden herstellen nadat ze al een half leven beschadigd waren.

Voorzichtig te werk gaan

De meeste mensen met de ZvH hebben slechts één kopie van het mutante gen en een andere kopie die perfect gezond is. Er is wat bezorgdheid over het gebruik van [CRISPR](#) Cas9 als therapie, omdat het naast de verwijdering van het beschadigd gedeelte van het ZvH-gen, ook een deel van de gezonde kopie permanent zou kunnen verwijderen. Het lab van Li deed ook een aantal experimenten om deze vraag indirect aan te pakken, door met muizen te werken die *twee* defecte kopieën van het ZvH-gen hadden en [CRISPR](#) Cas9 te gebruiken om beide te verwijderen. Er was geen direct gevaar voor de muizen, hoewel ze slechts een paar weken werden gevolgd.

De veiligheid bij verstoring van de normale kopie van het ZvH-gen is belangrijk, gezien de lopende klinische studie van een [huntingtineverlagende ASO](#). Het medicijn vermindert het niveau van de mutante en de gezonde kopie van het ZvH-gen. Sommige onderzoeken bij muizen suggereren dat dit onschadelijk is tijdens het latere leven, maar het is moeilijk om zeker te zijn daar de levensduur van een muis veel korter is dan die van een mens. De bedrijven die

het ASO-onderzoek uitvoeren, Roche en Ionis, zijn zich terdege bewust van deze risico's en observeren de deelnemers aan het onderzoek zorgvuldig op eventuele tekenen van problemen veroorzaakt door het verlagen van het [huntingtine-eiwit](#).

Er zijn andere belangrijke verschillen tussen ASO-medicijnen en de [CRISPR](#) Cas9 aanpak. De huidige ASO-studie bij mensen is een *huntingtineverlagende* of *genuitschakel* therapie die beide kopieën van het ZvH-gen, in korte bursts uitschakelt. Als de behandeling wordt gestopt, herstelt de functie van het gen. De *genbewerking* met [CRISPR](#) Cas9 daarentegen zorgt voor een permanente verandering van het DNA. Het moet daarom met nog meer voorzichtigheid worden benaderd. Er zijn aanwijzingen dat het ZvH-gen, beschadigd of niet, belangrijke functies heeft in de cel en we willen geen permanente bijverschijnselen riskeren. Het goede nieuws is dat ZvH-wetenschappers de uitdaging aangaan om de gezonde kopie van het gen te vermijden met een zogenaamde [allel](#) specifieke benadering.

Verbetering van technieken voor het bewerken van genen

Twee groepen hebben recent de [CRISPR](#) Cas9 techniek verbeterd door deze enkel te gebruiken om de beschadigde kopie van het gen te knippen en te inactiveren. Een team onder leiding van Jong-Min Lee in het Massachusetts General Hospital maakte een [allel](#) specifieke verwijdering met behulp van een slim ontworpen [RNA](#) geleider. De geleiders zochten kleine discrepanties in de DNA letters dicht bij de ZvH-mutatie en voerden twee Cas9 knippen uit. Hun aanpak is nieuw omdat genbewerkingen op die manier kunnen worden “gepersonaliseerd”, afhankelijk van het DNA van een persoon.

Een tweede groep, geleid door Beverly Davidson in het Children's Hospital in Philadelphia, gebruikte een vergelijkbare aanpak door zich enkel op het mutante gen te richten en kleinere knippen door te voeren met Cas9. Hierdoor stopte de aanmaak van vele schadelijke huntingtine eiwitten. Net als de groep van Li, konden ook zij het ZvH-gen in de hersenen van een levende muis buiten werking stellen. Of een van beide geactualiseerde [CRISPR](#) technieken het gedrag van een ZvH muis verbetert, valt nog te bezien, maar beide innovaties zijn een stap in de richting van genetische therapieën in de toekomst.

Uitdagingen voor het bewerken van genen

We zijn erg enthousiast over het gebruik van genbewerking om de ZvH beter te begrijpen. Het gebruik van [CRISPR](#) in een levende muis en de ontwikkeling van allelspecifieke benaderingen, zijn belangrijke stappen vooruit, maar er zijn nog verschillende obstakels die moeten worden overwonnen voor [CRISPR](#) Cas9 kan worden ontwikkeld tot een behandeling van de ZvH.

Hier zijn de belangrijkste uitdagingen voor onderzoekers en een overzicht van onze huidige kennis:

1. **Precisie:** ervoor zorgen dat de Cas9 alleen daar knipt waar het verondersteld wordt te knippen en elders geen willekeurige schade aanricht. Wetenschappers lijken goed op weg om ervoor te zorgen dat [CRISPR](#) heel specifiek is.
2. **Allel specifiek:** ervoor zorgen dat alleen de mutante kopie van het ZvH-gen, en niet het gezonde gen, wordt verwijderd. Het onderzoek dat we hier hebben beschreven, is een spannende stap vooruit.
3. **Bezorging:** ervoor zorgen dat [CRISPR](#) Cas9 aan zo veel mogelijk neuronen in de hersenen wordt afgeleverd om het ZvH-gen in elk van hen te verwijderen. Vandaag weten we dat het mogelijk is in een muis, maar het blijft een belangrijke hindernis voor elke therapie die wordt gebruikt om het menselijk brein te behandelen.
4. **Kortetermijnveiligheid:** ervoor zorgen dat het verwijderen van een deel van het ZvH-gen geen onmiddellijke neurologische problemen of zelfs de dood veroorzaakt. Tot nu toe lijkt dit het geval te zijn.
5. **Langetermijnveiligheid:** zorg ervoor dat het bewerken van het ZvH-gen veilig is gedurende een lange periode. Dit is een zeer moeilijke kwestie om te onderzoeken bij muizen. We kunnen misschien antwoorden vinden door middel van experimenten met primaten of door het gebruik van minder permanente technieken in klinische testen.

Het huntingtineverlagende ASO-onderzoek bevindt zich nog in het stadium dat de veiligheid onderzoekt, maar de aanpak is tot nu toe veelbelovend. Genbewerking zou blijvende veranderingen kunnen introduceren in de DNA code, met ingrijpende gevolgen. Veilig gebruik van [CRISPR](#) -Cas9 wordt des te uitdagender naarmate het dichter bij gebruik door de patiënt komt. Desalniettemin laat de volgende generatie van deze technologie een ongelooflijke belofte zien en veel geesten zetten stappen vooruit op innovatieve manieren.

Jeff Carroll, redacteur van dit stuk, heeft een langdurige, niet-financiële onderzoekssamenwerking met Ionis Pharmaceuticals waarvan de ASO proef in dit artikel wordt vernoemd. Ed Wild, co-hoofdredacteur van HDBuzz, is

eveneens onderzoeker in het IONIS / Roche ASO onderzoek waarvan sprake in dit artikel. Dr. Wild noch medewerkers van Ionis of Roche hadden input gegeven voor het schrijven of bewerken van dit artikel. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)



Leer meer

[Origineel artikel dat het werk met muizen beschrijft in het lab van Li \(vrij beschikbaar\)](#) [Origineel artikel dat het werk van alle specifieke uitschakeling in het lab van Lee beschrijft \(volledige artikel vereist betaling of abonnement\)](#) [Origineel artikel dat het werk van alle specifieke uitschakeling in het lab van Davidson beschrijft \(vrij beschikbaar\)](#)

Onderwerpen

[muismodel genoombewerking crispr](#)

[Meer...](#)

Gerelateerde artikelen

[Een gerecycled medicijn geeft ons nieuwe inzichten in de ZvH](#)

30 november 2018

[Een vroege rol voor het ZvH-gen - maar geloof niet alle krantenkoppen](#)

18 november 2018

[Een medicijn tegen multiple sclerose voor de ziekte van Huntington: werkt het echt of is het te mooi om waar te zijn?](#)

30 oktober 2018

[Vorige](#)[Volgende](#)

- Glossarium
- **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
- **exonen** kleine fractie van ons DNA die rechtstreeks wordt gebruikt om cellen te instrueren hoe eiwitten aan te maken
- **allele** een van de twee kopieën van een gen
- **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
- [Lees meer definities in de verklarende woordenlijst](#)

Wetenschappelijk nieuws over de Ziekte van Huntington.

In eenvoudige taal. Geschreven door wetenschappers.

Voor de hele ZvH gemeenschap.

HDBuzz

[Nieuws](#)

[Eerder uitgelicht](#)

[Over HDBuzz](#)

[HDBuzz sponsors](#)

[Websites met inhoud van HDBuzz](#)

[**new_to_research**](#)

Personen

[**meet_the_team**](#)

[**help_us_translate**](#)

Volg HDBuzz

Schrijf u in voor onze maandelijkse samenvatting per e-mail door het invoeren van uw e-mailadres hieronder of bekijk meerdere opties op onze [maillijst pagina](#)

Niet invullen	E-mailadres	Volg
---------------	-------------	------





© HDBuzz 2011-2019. De inhoud van HDBuzz mag vrij gedeeld worden met anderen, onder de [Creative Commons Licence](#).

HDBuzz is geen bron van medisch advies. Bekijk onze [Voorwaarden voor het gebruik](#) voor volledige informatie.

© HDBuzz 2011-2019. 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 16 april 2019 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/244>

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.