

Precision huntingtine-verlagende geneesmiddelenonderzoek richt zich op het mutante eiwit

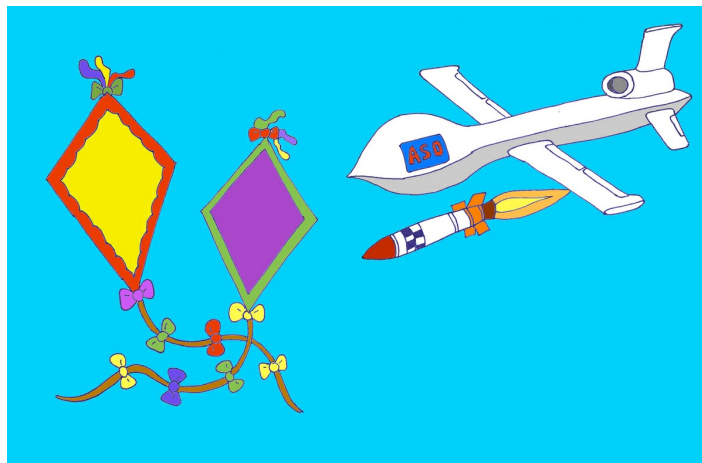
WAVE Life Sciences lanceert PRECISION klinische studie om het mutante ZvH eiwit te onderdrukken

Geschreven door [Dr Michael Flower](#) 11 december 2017 Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#)
Vertaald door [Vik Hendrickx](#) Origineel gepubliceerd op 25 augustus 2017

Een nieuw en opwindend hoofdstuk in de behandeling van de ziekte van Huntington (ZvH) is nog maar net begonnen - WAVE Life Sciences heeft klinische studies aangekondigd (PRECISION-HD1 en 2) van twee nieuwe geneesmiddelen die het mutante ZvH eiwit verlagen. We zijn enthousiast over deze nieuwe benadering voor huntingtine-verlagende therapieën, maar dit is slechts een eerste stap want we hebben nog een lange weg te gaan om aan te tonen dat deze medicijnen veilig zijn en effectief bij mensen.

Waarom we de hoeveelheid huntingtine eiwit trachten te verlagen?

Als genen de handleiding zijn van onze cellen om ons lichaam vorm te geven, dan is DNA de taal waarin de handleiding is geschreven. Elk hoofdstuk beschrijft een ander eiwit, en het zijn deze duizenden verschillende eiwitten die alle cellen van ons lichaam vormen. Officieel heet het ZvH-gen *HTT* en het eiwit waarvan het de instructies bevat, wordt huntingtine genoemd.



De WAVE ASO gedraagt zich als een drone die het slechte ZvH-gen wil neerschieten als

een vlieger, maar die het verschil niet kent tussen goede en slechte vliegers. Het kan echter wel verschillende kleurschakeringen op het lint achter de vliegtuigstaart herkennen. Gericht schieten naar dit lint is goed genoeg om het geheel te verwijderen.

Foto of beeldvorming: Mike Flower

Mensen hebben twee exemplaren van het *HTT*-gen. De ZvH treedt op wanneer door een mutatie één van deze genen te lang wordt. Het eiwit dat door deze mutante kopie gemaakt wordt is geëxpandeerd (verlengd) en is giftig voor onze cellen, vooral voor onze hersencellen. We weten dat het verlagen van het niveau van gemuteerd huntingtine-eiwit in ZvH muismodellen de symptomen sterk onderdrukt. Dit biedt de hoop dat vergelijkbare behandelingen bij mensen effectief zouden kunnen zijn.

Wat is huntingtineverlaging?

Naar analogie met veel antibiotica- en kankermedicijnen kunnen we voordeel halen uit een natuurlijk proces dat het huntingtine-eiwit onderdrukt. Het is een manier die cellen gebruiken om hun DNA intact te houden en te kopiëren.

Het DNA dat zich in onze cellen bevindt is meestal gemaakt uit twee met elkaar verweven DNA strengen, om elkaar heen gekruld in de welbekende *dubbele helix*. Met deze gepaarde strengen kan de cel zichzelf *kopiëren* door elke streng uit elkaar te halen en het als sjabloon voor een nieuwe kopie te gebruiken. Op verschillende punten tijdens dit proces gebruiken cellen RNA als een soort stelling om het DNA te repliceren. Wanneer het kopiëren voltooid is, moeten deze stellingen worden verwijderd, dus cellen zijn echt efficiënt geworden in het afbreken van stukjes RNA en DNA die aan elkaar zijn gebonden.

Cellen gebruiken RNA ook voor een ander doel, namelijk voor het verspreiden van genetische boodschappen doorheen de cel. Wanneer een cel een specifiek eiwit nodig heeft – v.b. het huntingtine-eiwit – om haar functie te vervullen, wordt een verzoek gestuurd naar de DNA-managers van de cellen. DNA is kostbaar – als we ons DNA verknoeien eindigen we met kanker, of dood – dus maken de cellulaire DNA-managers een kopie van het aangevraagde gen. De kopie is niet gemaakt in DNA, maar in RNA taal. Deze RNA-boodschap – *mRNA* genaamd – wordt door de fabriekjes van de cellen gebruikt om meer huntingtine-eiwit te maken.

Deze tussenfase waarbij informatie door mRNA wordt doorgegeven tussen DNA en de eiwit makende fabriekjes – is het doelwit van *huntingtine verlagende* geneesmiddelen. Het doel van deze medicijnen is om op verschillende manieren deze boodschap te vernietigen, zodat de eiwitfabriekjes de instructies voor het maken van een specifiek eiwit niet ontvangen.

Wat heeft dit met de ZvH te maken? Verschijnen antisense oligonucleotides, of 'ASOs' op het toneel. ASO's komen van nature niet voor in cellen. Ze zijn door wetenschappers gemaakt om in de cel een specifiek messenger-RNA-molecuul te vernietigen. In wezen

lijken ASO's op korte stukjes DNA die zo aangepast zijn dat ze in cellen kunnen doordringen. Eenmaal aangekomen blijft de ASO plakken aan één specifieke sequentie die alleen te vinden is in het boodschapper -RNA van het ZvH-gen.

Denk aan de stellingen voor het kopiëren van DNA en hoe ze worden opgeruimd. Wanneer cellen een stukje DNA zien (de ASO in dit geval) dat aan een stukje RNA (het ZvH bericht) is vastgehecht, denken ze dat het een restant is van de stelling en vernietigen het. Voilà, we hebben een cel misleid door slechts een van de vele tienduizenden RNA-moleculen in die cel te vernietigen.

Een grote uitdaging is om deze gefabriceerde ASO's in de hersenen te krijgen. ASO's kunnen niet door de hersenbloedbarrière in onze hersenen. We kunnen dit omzeilen door de ASO's rechtstreeks in de cerebrospinale vloeistof (CSF) te injecteren. CSF is de vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omringt en optreedt als schokdemper. Van daaruit worden de ASO's opgenomen in hersencellen waar ze hun doeleiwit gedurende een maand of zo blijven onderdrukken, Daarna moet men de behandeling opnieuw uitvoeren.

Wat is het verschil met de lopende ASO studie?

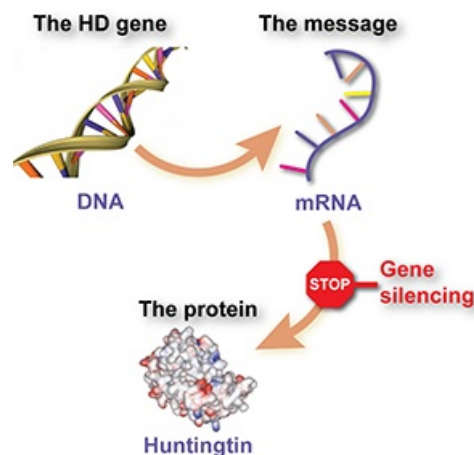
Ionis Pharmaceuticals is momenteel aan het einde van een spannende klinische proef (/Zie Art 243) met een ASO die gericht is tegen het huntingtine-RNA. De Ionis ASO maakt geen onderscheid tussen RNA afkomstig van de normale en de mutante versie van het gen, dus het verlaagt de hoeveelheid van zowel het normale als het mutante eiwit. Dit is een van de redenen waarom we zo voorzichtig zijn met deze behandeling - het verlagen van de hoeveelheid normaal eiwit is misschien wel veilig, maar zou op de lange termijn ook schadelijk kunnen zijn. We weten dat het normale eiwit erg belangrijk is voor de ontwikkeling van een baby. Studies bij verschillende dieren hebben echter aangetoond dat gedeeltelijke onderdrukking met ongeveer 50% van zowel normale als mutante versies bij volwassenen, veilig is en de symptomen verbetert.

Wat WAVE heeft gedaan zou deze problemen kunnen omzeilen, omdat haar twee geneesmiddelen zich specifiek richten op het mutante gen en wegblijven van de normale kopie. Ze doen dit door zich te richten op kleine genetische verschillen in het DNA die men single nucleotide polymorphisms, of 'SNPs' (uitgesproken als 'snaps') noemt. Denk aan deze SNP's als verschillend gekleurde linten die aan een vlieger hangen. Iedereen met de ZvH vliegt met twee vliegers - een 'goede' versie en een 'foute'. Stel je de ASO voor als een drone die de foute vlieger neer wil schieten. Helaas kan de drone het verschil tussen de vliegers zelf niet detecteren. Hij kan echter wel de verschillend gekleurde linten in de staart herkennen en zijn geschut richten op het lint in plaats van op de vlieger zelf. Dit is net zo goed als het volledig verwijderen van de foute versie.

WAVE ontwierp ASO's die gericht zijn op twee SNP's in het HTT-gen. Daarom lanceren ze twee afzonderlijke klinische studies. Deze SNP's werden gekozen omdat hun sequenties

doorgaans verschillen tussen de normale en mutante versies van het HTT-gen: de linten op die plaats in de goede en foute vliegerstaarten hebben de neiging om een andere kleur te hebben. De drone kan dit verschil waarnemen. Op de locatie van de eerste SNP, die in wetenschappelijke taal 'rs362307' wordt genoemd, heeft de helft van de ZvH-patiënten verschillend gekleurde linten in hun goede en foute versies. Voor de tweede SNP, 'rs362331', zijn er bij 40% van de ZvH-patiënten verschillend gekleurde linten. Over het algemeen hebben in Europa en de VS minstens tweederden van de ZvH-gedragers verschillend gekleurde linten waarmee een van deze medicijnen de foute vlieger kan neerschieten.

Helaas betekent dit dat ongeveer een derde van de mensen op deze punten identieke linten hebben op zowel de goede als de foute vliegers, dus deze geneesmiddelen zouden niet specifiek gericht zijn op het gemuteerde HTT-gen. Als de medicijnen echter bij mensen zouden werken, is er een sterke prikkel om nieuwe ASO's te ontwikkelen die op andere linten zijn gericht.



We weten dat door het verlagen van het gemuteerd huntingtine-eiwit niveau in ZvH-muismodellen de ZvH-symptomen sterk worden onderdrukt. Dit biedt de hoop dat vergelijkbare behandelingen ook bij mensen kunnen werken.

Is er bewijs dat deze medicijnen zullen werken?

Deze onderzoeken van WAVE zijn enigszins uniek omdat het bedrijf met deze specifieke geneesmiddelen geen studies in ZvH-diermodellen heeft uitgevoerd. Muizen en andere dieren waar onderzoekers mee werken hebben, net zoals mensen, ook twee exemplaren van het huntington-gen. Echter, de genetische variatie tussen mensen en muizen is veel groter dan deze tussen mensen onderling. De SNP-varianties die het doel zijn van de ASO's van WAVE komen bij muizen niet voor en kunnen daarom niet in muizen worden getest.

Wat heeft WAVE gedaan? De specifieke geneesmiddelen van WAVE zijn getest in cellen in een petrischaal, waar ze met succes de hoeveelheid mutant eiwit hebben verlaagd terwijl de normale versie relatief onaangeroerd bleef. Onderzoekers van WAVE redeneren dat -

voor de ZvH - de reden voor het verlagen van het ZvH-gen zo duidelijk is, dat aanvullende dierstudies een verspilling van tijd zouden zijn.

Dit betekent niet dat deze testen niet veilig zouden zijn. Voordat een medicijn aan mensen wordt toegediend, zelfs experimenteel, moet het bij dieren grondig worden getest om te verzekeren dat het niet toxisch is. WAVE heeft het resultaat van dit onderzoek bij dieren om te bewijzen dat deze medicijnen niet-toxisch zijn - niet openbaar gemaakt. Maar wees gerust dat de regelgevende instanties die toestemming moeten geven voor deze proeven, de resultaten van dergelijke experimenten wel degelijk hebben gezien.

Hoe worden deze testen georganiseerd?

De WAVE-onderzoeken worden officieel *fase 1b / 2a* testen genoemd. In een *fase 1* -studie is het primaire doel met een klein aantal vrijwilligers te onderzoeken of het medicijn veilig is. Normaal gesproken wordt een fase 2-onderzoek uitgevoerd met een iets grotere groep, om een minimum aan bewijs te verzamelen dat het medicijn kan werken. In dit geval, omdat iedereen zo snel mogelijk vooruit wil, heeft WAVE de proef gestructureerd om aspecten van een fase 1 en 2 proef te combineren. Dit betekent dat ze zullen testen of het medicijn giftig is (fase 1), maar ook of het van invloed is op verschillende belangrijke symptomen van de ZvH (fase 2).

Zoals met de lopende Ionis-studie, zal het WAVE-medicijn door lumbaalpunctie in het ruggenmergvocht worden geïnjecteerd. Het ruggenmergvocht omringt de hersenen en het ruggenmerg. Dit stelt de onderzoekers in staat een klein deel van het ruggenmergvocht te verzamelen en daarin het niveau van het schadelijke huntingtine-eiwit te meten. We hopen dat WAVE hiermee daadwerkelijk kan meten wat ze proberen te doen, namelijk de niveaus van het gemuteerde huntingtine-eiwit in de hersenen verlagen.

Hoe kan men aan de test deelnemen?

WAVE streeft ernaar om wereldwijd 50 ZvH-patiënten te rekruteren voor elk van de twee proeven. Dat is een klein aantal, maar als het medicijn veilig is, zal het aantal deelnemers verhoogd worden om te controleren of het medicijn echt werkt. De huidige studie start in Canada en zal vervolgens patiënten in Europa en de VS rekruteren. Om in aanmerking te komen moet je meerderjarig zijn en zichtbare symptomen hebben. Het is niet mogelijk om de kleur van je linten te bepalen door naar je te kijken, dus potentiële kandidaten zullen genetisch getest worden en als ze een van de twee SNP's hebben, kunnen ze worden opgenomen in de test. De beste manier om betrokken te raken is om je interesse kenbaar te maken aan jouw klinisch team.

Wat betekent dit voor de ZvH?

We zijn allemaal hoopvol dat de ASO's van IONIS de eerste medicijnen zullen zijn die de ZvH vertragen of stoppen. Men moet echter beseffen dat dit de eerste keer is dat deze geneesmiddelen bij mensen worden gebruikt. Bij muizen hebben ze duidelijk positieve effecten, mensen zijn echter een totaal andere soort. Zelfs als ze het eiwitniveau bij volwassenen verlagen, zijn ze mogelijk niet in staat om de schade die vroeger werd aangericht, te herstellen. Ze kunnen bij mensen ook bijwerkingen hebben die niet bij muizen voorkomen. Hoewel de geneesmiddelen van WAVE het niveau van het normale eiwit niet mogen beïnvloeden, kunnen ze reageren met andere RNA's waardoor dat eiwitniveau ook wordt verlaagd. We zijn echter enthousiast en optimistisch over huntingtine-verlagende behandelingen, en de laatste verfijning van WAVE lijkt een opwindende vooruitgang te zijn.

HDBuzz hoofdredacteur Ed Wild is een consultant voor WAVE Life Sciences voor hun huntingtine-verlagende programma en voor Ionis Pharmaceuticals en Roche. Jeff Carroll heeft ook WAVE Life Sciences geadviseerd en was betrokken bij de vroege ontwikkeling van allel-selectieve ASO-moleculen met Ionis. Om deze redenen is dit artikel geschreven door Michael Flower en uitgegeven door Tamara Maiuri, die geen van beiden potentiële belangenconflicten hebben. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

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

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

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

CSF 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 ZvH-gen of IT-15 genoemd.

© HDBuzz 2011-2021. 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://nl.hdbuzz.net)

Gegenereerd op 4 april 2021 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/245>