

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](#) 

[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](#).

# Succes! ASO medicijn verlaagt de concentraties van het afwijkende eiwit bij patiënten met de ziekte van Huntington

## Ongelooflijk nieuws van Ionis en Roche! HTRRx verlaagt succesvol het schadelijke huntingtine in hersenvocht



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) 13 december 2017 Bewerkt door [Dr Tamara Maiuri](#)  
Vertaald door [Ahmad Aziz](#) Origineel gepubliceerd op 11 december 2017

In een aankondiging die waarschijnlijk als een van de grootste doorbraken in het Huntington-onderzoek te boek zal gaan sinds de ontdekking van het ziekmakende gen in 1993, hebben Ionis en Roche vandaag aangekondigd dat het eerste experiment in mensen met een huntingtineverlagend middel, IONIS-HTRRx, heeft aangetoond dat dit medicijn het afwijkende [huntingtine-eiwit](#) verlaagt in het zenuwstelsel en bovendien veilig is en goed wordt verdragen.

## Waar gaat dit 'huntingtineverlagend' verhaal over?

De behandeling waar wij het meest enthousiast over zijn bij de ZvH is de zogenaamde **huntingtine-verlaging**. Soms wordt deze aanpak ook **gen uitschakeling** genoemd, maar huntingtine verlaging is nauwkeuriger zoals we zullen uitleggen.

Ionis Pharmaceuticals geeft de licentie van IONIS-HTRRx aan Roche na de succesvolle fase 1/2a studie bij patiënten met de ziekte van Huntington

Iedereen heeft twee kopieën van het ZvH-gen: een geërfd via de vader en het andere via de moeder. In mensen die voorbestemd zijn om de ZvH te krijgen, is een van de kopieën van dit gen veranderd, oftewel **gemuteerd** op een zeer karakteristieke wijze.

Meteen aan het begin van het ZvH-gen is een repetitief gedeelte dat, volgens de code die door wetenschappers wordt gebruikt om DNA te beschrijven, **C-A-G** wordt genoemd. Mensen met 35 of minder herhalingen in dit gedeelte zullen de ZvH niet ontwikkelen, terwijl mensen met 40 of meer herhalingen in dit gebied de ZvH wel zullen ontwikkelen.

Onze cellen gebruiken genen als een blauwdruk voor het maken van eiwitten: kleine moleculaire machientjes die nuttige dingen doen in cellen. Zodra een cel meer van een bepaald eiwit moet aanmaken, worden kopieën van de blauwdruk gemaakt in een chemisch stofje dat nauw verwant is aan het DNA, het zogenaamde **RNA**. Wetenschappers noemen deze kopie van het DNA het **boodschapper RNA** omdat het de informatie van elk gen vanuit het DNA naar de eiwit-producerende machientjes in de cellen overbrengt.

Dit betekent dat er in de cel meerdere plaatsen zijn waar de informatie voor de ZvH-mutatie te vinden is: het abnormaal lange, zich herhalend stukje in het DNA wordt immers ook gekopieerd naar de boodschapper, het **RNA**. Uiteindelijk gebruiken cellen de instructies omvat in deze **RNA**-boodschap voor het maken van het eiwit, het **\*\* huntingtine-eiwit\*\***.

Het meeste onderzoek bij de ZvH suggereert dat het **huntingtine-eiwit**, en niet zozeer het gen of de boodschapper, de functie van de hersencellen verstoort en ze uiteindelijk laat doodgaan bij mensen met de ZvH. Wat we echter zeker weten is dat elke persoon met de ZvH ten minste één kopie van ZvH-gen heeft die als een blauwdruk fungeert voor het vervaardigen van het ziekmakende eiwit. Dit maakt het gemuteerde gen bij de ZvH vijand nummer één voor diegenen die werken aan het ontwikkelen van nieuwe behandelingen.

De snelle vooruitgang in de wetenschap in de laatste paar decennia heeft de wetenschappers van een grote gereedschapskist voorzien om bepaalde genen selectief uit te schakelen. Sommige technieken, zoals **antisense oligonucleotiden** zijn al decennia beschikbaar. Nieuwere technieken, met name genoombewerkingstechnieken zoals **CRISPR/Cas9** zijn pas enkele jaren geleden ontdekt en verder ontwikkeld.

Hoewel de details van deze technieken verschillen, hebben ze allemaal een spannende, potentiële toepassing bij de ZvH, namelijk het verlagen van de hoeveelheid van het afwijkende **huntingtine-eiwit**. In veel dierexperimenten hebben onderzoekers al aangetoond dat na het uitschakelen van het abnormale huntingtine-gen, de ZvH-diermodellen herstellen en soms zelfs nooit ziek worden.

Dat is 'coole' wetenschap, maar niemand zit eigenlijk te wachten op het genezen van ZvH bij muizen, fruitvliegjes of wormen. We willen immers de ZvH genezen in de soort die ons het meest dierbaar is, namelijk mensen met de ZvH.

## Terug in de tijd: wat is de geschiedenis van dit middel en dit experiment?

Van alle huntingtineverlagende technologieën die er bestaan, heet de meest ontwikkelde benadering **antisense oligonucleotiden** of **ASOs**. Dit zijn korte, op maat gemaakte, chemisch gemodificeerde stukjes DNA die vrijelijk de cellen kunnen binnendringen. Eenmaal in de cel, zoeken ze een specifiek boodschapper-**RNA** op en helpen het te vernietigen: in dit geval het boodschapper-**RNA** dat de instructies bevat voor het aanmaken van het **huntingtine-eiwit**.

Ionis Pharmaceuticals, in Carlsbad Californie, is al decennia lang bezig met het ontwikkelen van ASOs voor een scala aan verschillende ziekten. Al jaren geleden, realiseerden zij zich dat de ZvH perfect past bij hun technologie omdat we weten dat, al we in dieren, de concentratie van het **huntingtine-eiwit** in de hersenen verlagen, we daarmee hun ZvH-achtige symptomen kunnen verbeteren.

“In de fase 1/2a studie werden dosis-afhankelijke verlagingen van het mutant huntingtine eiwit waargenomen bij patiënten behandeld met IONIS-HTRx ”

Vorig jaar boekte Ionis al een enorm succes met een ASO voor de behandeling van een andere zenuwziekte, **spinale spieratrofie** (SMA) genoemd. In die experimenten werd getest of met het toedienen van een ASO in het hersenvocht, de toestand van baby's met deze verschrikkelijke, fatale ziekte kon verbeterd worden. Hetzelfde basisprincipe dus, maar gericht tegen een ander gen.

De kinderen in het Ionis SMA experiment deden het zelfs zo goed dat de autoriteiten de onderzoekers verzochten om *het experiment voortijdig te stoppen*, zodat elk kind dat deelnam aan de studie, inclusief diegenen die eerst de **placebo** kregen, kon worden behandeld met het medicijn. In feite zou elk kind progressief zijn verzwakt en uiteindelijk zijn overleden als de ziekte op zijn beloop zou zijn gelaten. Maar veel kinderen die met het medicijn werden behandeld werden juist sterker en leefden veel langer.

Het SMA medicijn van Ionis werd daarna goedgekeurd in de VS, de EU en veel andere landen en wordt nu over de hele wereld aan kinderen met SMA toegediend.

## Maar hoe zit het nu met de ZvH?

Ionis werkt al sinds de vroege jaren 2000 aan **\*\* antisense oligonucleotiden \*\* (ASO's)** voor de behandeling van de ZvH, eerst in eenvoudige celmodellen en vervolgens in verschillende diersoorten. De effecten die ze zagen waren veelbelovend en experimenten bij mensen werd op een gegeven moment een reële optie. De verwachtingen namen verder toe toen in 2013 de farmaceutische gigant Roche aankondigde om in partnerschap met Ionis het ASO medicijn te ontwikkelen voor de ZvH, wat ze **IONIS-HTRx** noemden. Dit zorgde ervoor dat de enorme middelen en ervaring van Roche kon worden ingezet voor het aanpakken van het probleem van de ZvH.

In juli 2015 begon het spannendste geneesmiddelenonderzoek tot nu toe bij de ziekte van Huntington, één waarin een ASO die ontworpen was om de productie van **huntingtine-eiwit** te verminderen, daadwerkelijk werd toegediend aan mensen met de ziekte. Het onderzoek was bedoeld om de veiligheid van het middel te testen en om te beoordelen of het wel kon doen waarvoor het

bedoeld was, namelijk de productie van het [huntingtine-eiwit](#) verminderen. We waren toen erg enthousiast over het starten van dit medicijnonderzoek en schreven over de start van de studie [hier](#).

Bij elke poging om nieuwe geneesmiddelen te ontwikkelen, is het eerste doel om zeker te weten dat het middel geen toxische bijwerkingen heeft. Er zijn veel voorbeelden uit de geschiedenis van medicijnen die veelbelovend leken, maar die onverwachte bijwerkingen veroorzaakten wanneer ze aan mensen werden toegediend.

Met dit gegeven in het achterhoofd, ontwierpen Ionis en Roche een studie met het primaire doel vast te stellen of het medicijn veilig was wanneer het aan mensen werd toegediend, de eerste noodzakelijke stap in het ontwikkelingsproces van een medicijn.

Aan deze eerste studie namen 46 mensen deel in een vroeg stadium van de ZvH vanuit Duitsland, Canada en het Verenigd Koninkrijk. De studie begon in juli 2015 en was gepland to eind november 2017. En zoals u zult zien, werd het experiment precies op schema uitgevoerd, wat overigens niet altijd het geval hoeft te zijn!

Voordat we de resultaten bespreken, zijn er een aantal belangrijke details om in het achterhoofd te houden. Ten eerste, ASO-geneesmiddelen komen niet in de hersenen terecht als ze in pilvorm worden ingenomen. Daarom worden [ASO's](#) die hersenziekten moeten behandelen via een injectie in het hersenvocht toegediend door middel van een **ruggenprik**. Het klinkt een beetje eng, maar het is eigenlijk een zeer gebruikelijke procedure die wereldwijd duizenden keren per dag wordt toegepast.

Ten tweede, deze studie had ook een **placebo** groep. Dat betekent dat sommige deelnemers alle stappen doorliepen, maar de injecties kregen zonder het medicijn. Dit is een absoluut kritisch onderdeel van klinische experimenten - als er geen groep van mensen zou zijn die het medicijn niet krijgt, hoe zouden we dan zeker kunnen weten dat het waargenomen effect het gevolg is van het medicijn en niet van een andere factor?

Dosis-afhankelijke verlagingen van het mutante huntingtine-eiwit werden waargenomen in het hersenvocht van patiënten die het medicijn toegediend kregen.

Ten slotte, de dosis. Elke keer als onderzoekers voor het eerst een medicijn aan mensen geven, beginnen zij met een zeer lage dosis. In een klinisch experiment als dit, formeel een *\*meervoudige oplopende dosis\** studie genoemd, krijgen de eerste deelnemers een lage dosis en vervolgens krijgen de andere deelnemers die later beginnen aan de studie steeds een hogere dosis van het medicijn, zodat eventuele negatieve effecten van de behandeling snel zouden kunnen worden ontdekt.

## Wat is er nu precies gebeurd?

Op maandag, 11 december jongstleden, publiceerde het bedrijf Ionis een persbericht waarin de voornaamste resultaten van deze eerste studie met IONIS-HTTRx werden beschreven. Het bericht kopte: "Ionis Pharmaceuticals geeft de licentie van IONIS-HTTRx aan partner na de SUCCESSVOLLE fase 1/2a studie in patiënten met de ziekte van Huntington". Het bevatte ook het bericht: "Dosis-afhankelijke verlaging van het mutante huntingtine eiwit waargenomen".

Mocht u zich afvragen hoe spannend dit is, dan zou u moeten weten dat de beide redacteuren van HDBuzz een klein dansje deden uit blijdschap toen zij het persbericht zagen. Het is **echt** groot nieuws!

Ten eerste, veiligheid. Ionis en Roche hebben heel zorgvuldig de deelnemers aan deze studie gevolgd en beoordeeld op tekenen dat het medicijn niet veilig zou zijn. In het persbericht beschrijft Ionis: "Het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van IONIS-HTTRx dat in fase 1/2a werd gezien **ondersteunt de verdere ontwikkeling**". Dat betekent dat er geen wezenlijke veiligheidsproblemen werden waargenomen bij de deelnemers, zodat de eerste horde voor de toepassing van dit medicijn bij de ZvH lijkt te zijn genomen en we verder kunnen gaan naar de volgende stappen.

Let wel: dit onderzoek was niet ontworpen om te bewijzen dat IONIS-HTTRx de symptomen of de progressie bij de ZvH verbetert. Het primaire doel van deze studie was om te bevestigen dat dit medicijn **veilig** is. De eerste keer dat je iemand een medicijn toedient, wil je zo weinig mogelijk mensen blootstellen, in het geval er onverwachte veiligheidsproblemen optreden.

Bovendien, moet u zich realiseren dat dit een korte studie was: elke deelnemer kreeg de injecties slechts gedurende 4 maanden. Deze tijd is te kort om naar veranderingen in het ziekteverloop bij de ZvH te kijken. Zelfs als IONIS-HTTRx een wondermiddel zou blijken te zijn, zouden de invloed op de symptomen gedurende slechts 4 maanden van behandeling heel klein zijn, en zouden we zelfs niet verwachten deze te detecteren in een dergelijke kleine studie.

Dus, en dit is echt een belangrijke boodschap, **we weten nog niet of dit medicijn de symptomen van de ZvH bij de deelnemers verbeterde**.

Echter, de studie was toch nog in staat om voorbij de veiligheid te gaan op een zeer belangrijk punt. Elke keer dat de deelnemers in dit onderzoek een dosis van het medicijn toegediend kregen, werd een monster afgenomen van hun hersenvocht, de vloeistof die de hersenen en het ruggenmerg omhult .

Eerder onderzoek had al aangetoond dat de concentraties van het [huntingtine-eiwit](#) in het hersenvocht kunnen worden gemeten. Het lijkt alsof dat naarmate de cellen zieker worden tijdens het verloop van de ZvH, een deel van hun inhoud in het hersenvocht terecht komt.

Omdat het doel van huntingtineverlagende behandelingen zoals IONIS-HTTRx is om de hoeveelheid van het [huntingtine-eiwit](#) in gevoelige hersencellen te verlagen, geeft dit ons theoretisch een goede manier om te zeggen of het medicijn doet wat het moet doen. We meten eenvoudigweg de concentraties van het [huntingtine-eiwit](#) in het hersenvocht voor en na de behandeling met het medicijn.

"Het is nu zaak om snel door te gaan met een grotere studie om te beoordelen of IONIS-HTTRx de ziekteprogressie kan vertragen "

We denken dat het meest spannende gedeelte in het Ionis persbericht van vandaag het volgende is: "In de fase 1/2a studie werden **dosis-afhankelijke verlagingen van het mutante huntingtine** waargenomen bij patiënten die met IONIS-HTTRx werden behandeld". Frank Bennett, de hoofdwetenschapper van Ionis ging zelfs zo ver om te zeggen dat de waargenomen verlagingen "zijn verwachtingen substantieel overtroffen".

Dit betekent dat patiënten die met IONIS-HTTRx werden behandeld verlagingen toonden van het [huntingtine-eiwit](#) in hun hersenvocht. Gebaseerd op dit resultaat, ziet het ernaar uit dat dit medicijn doet wat het moet doen en dat huntingtineverlaging kan worden bereikt!

Het **dosis-afhankelijke** gedeelte betekent dat hogere doseringen van het medicijn leidden tot lagere concentraties van [huntingtine-eiwit](#) in het hersenvocht. Dat is echt mooi bewijs dat het waargenomen effect werkelijk aan het medicijn is toe te schrijven en dus niet het gevolg is van een ander aspect van de behandeling.

## Wat nu?

Dit is groot nieuws en iedereen in de ZvH gemeenschap zou zowel de vrijwilligers als hun familieleden en verzorgers dankbaar moeten zijn dat ze bereid waren om aan deze veeleisende studie deel te nemen. We zouden ook Roche, en in het bijzonder Ionis, dankbaar moeten zijn dat ze in deze benadering geloofden en jaren hebben gewerkt om bij dit punt aan te komen.

Maar we zijn er nog niet! Wat is het vervolg?

Ten eerste moeten we een studie uitvoeren bij een voldoende grote groep mensen, met een voldoende lange behandelperiode om het beloop van de symptomen bij de ZvH te beïnvloeden. Het succes van deze eerste studie maakt de weg vrij voor een grotere studie bij honderden patiënten met de ZvH, zo snel mogelijk.

De onderzoekers betrokken bij deze studie weten nu hoe urgent de behoefte is aan een vervolgstudie. In het persbericht zei de hoofdonderzoeker van de studie, Professor Sarah Tabrizi: "Het is nu zaak om snel door te gaan met een grotere studie om te beoordelen of IONIS-HTTRx de ziekteprogressie kan vertragen". Het ferme besluit van Roche om dit medicijn verder te ontwikkelen, zoals vandaag aangekondigd, is een goed teken dat een dergelijke, grotere studie snel is te verwachten. Zodra er meer details vrij worden gegeven, zult u erover lezen op HDBuzz.

Dit is een grote dag voor de ZvH-gemeenschap en het baant de weg voor nog spannender werk in 2018. Voor het eerst in de geschiedenis worden patiënten met de ZvH behandeld met medicijnen waarvan **bekend** is dat ze de hoeveelheid [huntingtine-eiwit](#) in hun hersenen kunnen verlagen. Totdat we de volgende studie hebben uitgevoerd, zullen we niet weten of dit ook de impact van de ZvH zal verkleinen. En terwijl we weten dat het medicijn veilig is op korte termijn, zullen we ook goed moeten letten op mogelijke bijwerkingen op de lange termijn. Maar we gaan deze uitdaging aan met hernieuwde opwindning en hoop. Dit is het beste vroege kerstgeschenk waar we op hadden kunnen hopen!

De auteurs hebben geen belangenconflicten te verklaren. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)



Leer meer

[Persbericht op de website van Ionis Ionis Community Statement voor patiënten en hun familieleden](#)

Geschiedenis van het artikel

[13 december 2017: Eerst gepubliceerd 13 december 2017: Kleine veranderingen](#)

Onderwerpen

[uitgelicht klinische studie genuitschakeling](#)

[Meer...](#)

Gerelateerde artikelen

## [Teleurstellend nieuws over de LEGATO-HD-studie met laquinimod bij de ziekte van Huntington](#)

9 april 2019

## [Vooruitgang op vele fronten in de strijd tegen het eiwit dat de ziekte van Huntington veroorzaakt](#)

7 maart 2019

## [HDSA's meest gestelde vragen over het Roche/Genentech RG6042 programma](#)

7 februari 2019

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

- Glossarium
- **huntingtine-eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen
- **boodschapper RNA** een boodschapper molecuul, gebaseerd op DNA. Wordt gebruikt door cellen als uiteindelijke instructie om eiwitten te maken
- **placebo** is een namaakmedicijn zonder actieve ingrediënten. Het placebo effect is een psychologisch effect waardoor mensen zich beter gaan voelen, zelfs als zij een pil nemen die niet werkt.
- **CRISPR** systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken
- **ASO's** een soort genuitschakelbehandeling 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
- [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

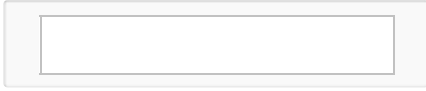
[\\*\\*meet\\_the\\_team\\*\\*](#)

[\\*\\*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](#)

<input type="text" value="Niet invullen"/>	<input type="text" value="E-mailadres"/>	<input type="button" value="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](http://hdbuzz.net)

Generereerd op 13 april 2019 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/249>

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.