

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 português 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](#).

De ziekte van Huntington gaat viraal nu UniQure stappen zet in de race naar een gentherapie

FDA verleent Investigational New Drug-status (IND) aan huntingtineverlagende gentherapie-agent AMT-130. Hierdoor ligt de weg naar proeven bij patiënten met de ziekte van Huntington open.



Geschreven door [Dr Jeff Carroll](#) 7 mei 2019 Bewerkt door [Dr Ed Wild](#) Vertaald door [Gerda De Coster](#) Origineel gepubliceerd op 29 januari 2019

Het Nederlands-Amerikaanse bedrijf uniQure heeft de goedkeuring gekregen van de Amerikaanse regulator voor geneesmiddelen, FDA, om te starten met de allereerste gentherapie bij de ZvH. Hun plan is om een virus te gebruiken dat in de hersenen geïnjecteerd wordt waardoor cellen in een fabriek veranderen die een wapen maken om het schadelijke [huntingtine-eiwit](#) te verlagen.

Huntingtineverlaging samengevat

Bij HDBuzz zijn we bijzonder enthousiast over **huntingtineverlaging**, een groep van benaderingen voor de behandeling van de ziekte van Huntington. Het proberen te verlagen van het huntingtine kan met behulp van veel verschillende technologieën om één doel te bereiken: het niveau van gemuteerd [huntingtine-eiwit](#) in cellen verlagen.

De AMT-130-behandeling van uniQure zal een adeno-geassocieerd virus (AAV) gebruiken om een huntingtineverlagende gentherapiebehandeling aan de hersenen af te leveren.

De ziekte van Huntington wordt veroorzaakt door een mutante versie van het gen waarnaar we vaak verwijzen als het **ZvH-gen**. Dit gen is de oorzaak van de ZvH, maar de belangrijkste onruststoker is het **gemuteerde** [huntingtine-eiwit](#) waarvoor het gen een

recept is.

Onze cellen zijn voortdurend bezig met het lezen van onze genen om nieuwe eiwitmoleculen te maken. Eiwitten zijn de kleine machines die onze cellen gezond houden en die ervoor zorgen dat ze hun werk kunnen doen. Maar het DNA wordt niet rechtstreeks gebruikt als een sjabloon om nieuwe eiwitten te bouwen. Cellen kopiëren heel voorzichtig de instructies in het DNA naar een nauw verwante taal, het zogenaamde [boodschapper-RNA](#), om een tijdelijke kopie van het gen te maken. Deze [boodschapper-RNA](#)-kopie wordt vervolgens gebruikt om de machines die de eiwitten maken, te vertellen wat ze moeten doen.

Huntingtineverlaging is erop gericht om de productie van de slechterik, het mutante [huntingtine-eiwit](#), te verminderen. De meest prominente strategieën zijn gericht op het beïnvloeden van de tussenpersoon, de [boodschapper-RNA](#)-molecule, die de genetische informatie van het DNA naar de eiwitproductie transporteert.

Bestaande benaderingen en nieuws van uniQure

Het is een tijd van grote vooruitgang geweest en er zijn nu verschillende huntingtineverlagende medicijnen in klinische proeven van Ionis, Roche en Wave Life Sciences. Deze zijn gebaseerd op **antisense oligonucleotiden** of **ASO's**, kleine stukjes synthetisch DNA die individuele [boodschapper-RNA](#)-moleculen kunnen herkennen en markeren voor vernietiging.

In het najaar van 2017 leerden we dat [behandeling met RG6042 mutant huntingtine in het zenuwstelsel voor het eerst had verlaagd](#), en juist deze week namen werden [de eerste patiënten geregistreerd](#) voor de fase 3 van dit onderzoek, GENERATION-HD1 van Roche. Dit is het eerste "fase 3" huntingtineverlagende onderzoek dat zou kunnen leiden tot goedkeuring van hun ASO-medicijn RG6042 als bewezen wordt dat het de progressie van de ziekte vertraagt.

Maar er zijn nog andere, verschillende benaderingen van huntingtonteverlaging en een ervan kreeg vorige week het vertrouwen van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Het goede nieuws kwam van een bedrijf genaamd uniQure, met hoofdkantoor in Amsterdam en Massachusetts. Wat hun aanpak anders maakt, is dat ze proberen het huntingtine te verlagen met behulp van **gentherapie**.

Wat maakt gentherapie anders?

ASO-medicijnen zoals Roche's RG6042 kunnen van DNA worden gemaakt, maar dat DNA is niet permanent opgenomen in de cellen van de patiënt die de behandeling krijgt. Gentherapiebehandelingen daarentegen willen het menselijk DNA veranderen of nieuwe genetische instructies invoegen in de menselijke cellen.

Op papier is het een subtiel onderscheid, maar één dat een enorm verschil zou kunnen maken. In tegenstelling tot [ASO's](#) of conventionele medicijnen die steeds opnieuw moeten worden ingenomen omdat ze uitgewerkt zijn na een tijdje, kunnen gentherapiebehandelingen jaren of zelfs decennia werken. De meest voor de hand liggende gentherapie zou zijn om onze genen zo te bewerken dat de mutatie die de ZvH veroorzaakt, verdwijnt. Dat is zeker aantrekkelijk, maar heel moeilijk om veilig te doen. In plaats daarvan proberen de meeste bedrijven die aan gentherapie voor de ZvH werken, iets te bereiken dat lijkt op wat we nu kunnen doen met ASO- medicijnen: verwijder de [RNA](#)-boodschapper, zodat er minder schadelijk mutant [huntingtine-eiwit](#) wordt gemaakt.

Het probleem is dat elke hersencel de ZvH-mutatie heeft en elke dag het gemuteerde [huntingtine-eiwit](#) maakt. Het doel van de huidige ZvH-gentherapiebenaderingen is om van neuronen kleine fabriekjes te maken die de oplossing voor hun eigen probleem vervaardigen. Ze doen dit door de cellen een **extra gen** te geven dat instructies draagt om het huntingtine [boodschapper-RNA](#) op te sporen en te vernietigen. Dat wapen is een klein stukje [RNA](#), **micro- RNA** genaamd met een zeer nauwkeurig ontwerp dat het vastplakt aan het huntingtine- [RNA](#). Wanneer de cel de twee stukjes [RNA](#) aan elkaar ziet plakken, activeert het zijn eigen [RNA](#)-vernietigingsmachine om ze allebei te vernietigen.

Herhaal dat nog eens

Dit wordt een beetje ingewikkeld, dus laten we het nog eens samenvatten.

Wie wil er nu een hersenoperatie en een gat in zijn hoofdmaar een eenmalige neurochirurgische ingreep om een gentherapie in de hersenen te injecteren, kan langdurige, zelfs levenslange voordelen opleveren.

Het probleem is een mutant ZvH- **gen** dat **huntingtine** [boodschapper-RNA](#) produceert, dat de cellen vertelt om het **gemuteerde** [huntingtine-eiwit](#) te maken .

De oplossing is om een **nieuw gen** toe te voegen dat een ander stukje [RNA](#) produceert: het **micro- RNA- wapen**. Dat kleeft aan het huntingtine [boodschapper-RNA](#) waardoor het wordt verwijderd. Minder huntingtine [boodschapper-RNA](#) betekent dat er minder [huntingtine-eiwit](#) wordt gemaakt.

Viraal gaan

Neuronen worden over het algemeen niet vervangen. Eens ze dood zijn, worden ze niet vervangen.

Vanuit het oogpunt van de behandeling van de ZvH is dit goed nieuws en slecht nieuws. Tot op vandaag missen we de technologie om dode hersencellen in de hersenen van ZvH-patiënten te vervangen. Het voordeel is echter dat als we een [neuron](#) kunnen misleiden zodat het zelf een geneesmiddel maakt om zichzelf te behandelen, we dit maar één keer hoeven te doen, omdat het [neuron](#) hopelijk zal leven zolang de persoon het draagt.

Gentherapie voor hersenziekten maakt hiervoor gebruik van virussen. Onderzoekers hebben tientallen jaren gewerkt met een klein, ongevaarlijk virus dat bekend staat als **adeno-geassocieerd virus** of [AAV](#). Virussen hebben letterlijk één doel in het leven: een cel binnensluipen en die cel dat DNA te laten repliceren zodat meer virussen gemaakt worden.

Normaal is dit vrij slecht! Maar wat als we het eigen DNA van het virus verwijderen en deze plaats opvullen met instructies die nuttig zijn in plaats van schadelijk? Hierdoor kunnen we profiteren van het uitstekende vermogen van virussen om in een cel te komen en deze opnieuw te programmeren met nieuw DNA.

Langdurige werking met een enkele dosis klinkt geweldig, maar het zal u niet verbazen dat er een paar nadelen aan verbonden zijn.

Het eerste is dat het virus alleen in neuronen kan komen door directe injectie in de hersenen. Een hersenoperatie zou dan nodig zijn om een precieze aflevering van deze virale lading in het rechter deel van de hersenen te bewerkstelligen. Onnodig te zeggen dat hersenchirurgie geen wandeling in het park is!

Het andere belangrijke potentiële nadeel is dat eventuele bijwerkingen, evenals voordelen, langdurig kunnen zijn en mogelijk niet kunnen worden uitgeschakeld.

Het is een benadering met een hoog risico en een hoge opbrengst.

AMT-130 en IND-goedkeuring

UniQure wil zijn kans wagen en meedoen met gentherapie voor de ZvH door een [AAV](#)-virus te maken dat instructies bevat voor een micro-[RNA](#)-wapen dat zich aan het huntingtine [boodschapper-RNA](#) hecht. Het hele pakket, het virus en deze instructies, vormen samen het 'medicijn' en worden **AMT-130** genoemd.

Gentherapie is een risicovolle strategie met een zeer lonende uitkomst. De voordelen kunnen langdurig zijn, maar dat geldt ook voor de bijwerkingen. Het vraagt een zorgvuldig ontworpen en voorzichtig uitgevoerd klinisch onderzoek.

De grote aankondiging van uniQure deze week was dat de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), die geneesmiddelen en klinische testen reguleert, AMT-130 de officiële status van een **Investigational New Drug** of **IND heeft verleend**. Dat is een grote mijlpaal in de ontwikkeling van elk nieuw medicijn en een belangrijke hindernis die moet worden genomen voordat het kan getest worden bij mensen. De aankondiging van uniQure suggereert dat de FDA hun AMT-130 gegevens en geplande onderzoeken heeft beoordeeld en akkoord is om ze te laten doorgaan.

IND-aanvragen zijn vertrouwelijk, dus we weten niet precies wat het bedrijf heeft ingediend. Maar [op wetenschappelijke conferenties in 2018 presenteerde uniQure gegevens](#) waaruit bleek dat AMT-130 goed was in het deponeren van zijn genetische lading in de neuronen na injectie in de hersenen van een ZvH-muis, en dat daardoor de hoeveelheid [huntingtine-eiwit](#) die ze produceerden, verminderde. Behandelde muizen deden het beter dan onbehandelde dieren op testen van bewegingsfunctie en ze leefden langer. In grotere hersenen zoals die van varkens toonden ze ook aan dat de virale lading zich bemoedigend verspreid in de verschillende hersenregio's die belangrijk werden geacht in de ZvH.

Naast de dierstudies uitgevoerd door het bedrijf, zal een IND-aanvraag veel veiligheidsgegevens bevatten, details over hoe de behandeling zal worden vervaardigd en een grote hoeveelheid informatie over de geplande studies bij mensen, inclusief de expertise van de betrokken onderzoekers en hoe de voorgestelde studies zullen worden uitgevoerd.

Wat is het volgende?

Met de status van de IND in handen is uniQure bezig met behoorlijk ambitieuze plannen.

De volgende stap voor een farmaceutisch bedrijf na een IND is meestal om hun eerste menselijke studies uit te voeren. In ZvH-studies hebben we gezien dat bedrijven initiële veiligheidsstudies (ook bekend als **fase 1**) combineren met enkele metingen van de vraag of de behandeling zijn doel treft (informatie die normaal eerst in **fase 2** onderzoeken wordt verzameld).

In overeenstemming hiermee zegt het persbericht van uniQure: *"FDA-goedkeuring van de IND stelt uniQure in staat om de geplande dosisescalerende, gerandomiseerde en gecontroleerde fase I/II klinische studie te starten om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van een eenmalige behandeling van AMT-130 te beoordelen bij patiënten met de ziekte van Huntington. UniQure verwacht in de Verenigde Staten verschillende klinische locaties te openen en in tweede helft van dit jaar te beginnen met het te geven aan patiënten."*

Hoewel persberichten soms meer beloven dan ze kunnen waarmaken, is het bemoedigend dat uniQure van plan lijkt te zijn om hun medicijn te testen in de tweede helft van 2019. En het heeft duidelijk een gedetailleerd plan voor deze eerste studies. We weten nog steeds niet de exacte details van de voorgestelde studie (of de studielocaties), maar verwachten dit te horen in 2019 naarmate de plannen zich ontwikkelen.

Wat betekent dat voor ons?

Er is hier veel te verwerken, maar over het algemeen is het een grote stap in de goede richting en we stellen voor dat u deze aankondiging toevoegt aan de lijst met dingen om dankbaar voor te zijn als 2019 van start gaat. We begonnen het jaar met twee uitstekende huntingtineverlagende onderzoeken die ASO-medicijnen testen bij patiënten. En nu zal de eerste gentherapiebenadering van huntingtineverlaging waarschijnlijk gelijktijdig plaatsvinden. Andere bedrijven werken ook aan gentherapie, o.a. Voyager and Spark Therapeutics, maar geen van hen een IND toestemming gekregen.

Elke aanpak heeft zijn eigen set van potentiële risico's en voordelen. In dit stadium weet niemand wat de beste benadering is om huntingtine te verlagen. Daarom is het goed om al deze studies met mensen tegelijkertijd uit te voeren.

Het is echt bemoedigend dat al deze bedrijven en regelgevende instanties het potentieel van deze programma's zien. We kijken er naar uit om u meer opwindend huntingtineverlagende nieuwtjes te brengen naarmate 2019 vordert.

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



[Leer meer](#)

[Persbericht van uniQure Beschrijving van het IND-toepassingsproces van de FDA](#)

Onderwerpen

[ziekte-aanpassend geneesmiddelenontwikkeling](#) [genuitschakeling](#) [gentherapie](#)

[Meer...](#)

Gerelateerde artikelen

[Samen bomen planten: De conventie van de Amerikaanse Huntington gemeenschap 2016](#)

24 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](#)

- Glossarium
- **huntingtine-eiwit** eiwit dat geproduceerd wordt door het huntington-gen
- **boodschapper-RNA** een boodschapper-molecule, gebaseerd op DNA. Wordt gebruikt door cellen als uiteindelijke instructie om eiwitten te maken
- **neuron** hersencel die informatie opslaat en doorgeeft
- **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
- **AAV** breingerelateerde neurotrofe factor: een groeifactor die mogelijk in staat is om neuronen (hersencellen) te beschermen bij de ZvH.
- [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](#)



© 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](#)

Gegenereerd op 8 mei 2019 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/267>

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.