

Orale medicatie, een nieuw verhaal voor het verlagen van huntingtine?

Onderzoekers van PTC Therapeutics hebben onlangs nieuwe bevindingen gepubliceerd - een veelbelovend nieuw huntingtineverlagend medicijn dat oraal kan worden ingenomen. Zal dit de manier veranderen hoe we verder gaan met het verlagen van huntingtine?



Geschreven door Dr Sarah Hernandez en Dr Jeff Carroll 10 maart 2022

Bewerkt door Dr Rachel Harding Vertaald door Vik Hendrickx
Origineel gepubliceerd op 1 februari 2022

Huntingtineverlaging heeft terecht veel aandacht gekregen tijdens onderzoek naar de ZvH. Het was de eerste behandeling die de oorzaak van de ziekte – het huntingtine-eiwit – direct zou kunnen aanpakken. Maar er zijn beperkingen aan de huidige werkwijze: toedienen van het medicijn moet ofwel in het ruggenmergvocht ofwel rechtstreeks in de hersenen. De verspreiding door de hersenen heen is beperkt, het medicijn passeert de bloed-hersenbarrière niet (daarom is lumbaalpunctie of hersenchirurgie nodig), en het vermindert evenmin het huntingtine in de “perifere” weefsels buiten de hersenen.

Wetenschappers van PTC-Therapeutics publiceerden onlangs over hun werk in het prestigieuze tijdschrift Nature Communications. Er werd een reeks medicijnmoleculen beschreven die oraal kunnen worden toegediend, en die het huntingtine verlagen in de hersenen en doorheen het lichaam. Dit zijn resultaten die men 5 jaar geleden als science fiction zou hebben beschreven.

Als een naald in de hooiberg

PTC screende een enorme bibliotheek met ruim 300.000 verschillende moleculen. Ze testten elk molecuul met behulp van cellen afkomstig van ZvH-patiënten. Dit is een veelbelovende eerste stap naar het identificeren van belangrijke moleculen omdat de zoektocht naar de effecten plaats vond met humane cellen. Vaak werken medicijnen niet zoals wetenschappers verwachtten als studies eerst enkel in diermodellen worden uitgevoerd, en pas daarna bij mensen. Eerst kijken in humane cellen suggereert dat de medicijnmoleculen het beoogde effect hebben in het enige organisme waar het echt om gaat: in mensen.



Het zoeken naar HTT-C2 was als het zoeken naar een naald in een hooiberg. HTT-C2 is niet alleen in staat om huntingtine te verlagen, het kan ook als pil worden ingenomen en passeert de bloed-hersenbarrière. Dit lijkt bijna te mooi om waar te zijn.

Het bericht wijzigen

Van die 300.000 moleculen beperkten de wetenschappers van PTC zich uiteindelijk tot twee. Deze veelbelovende moleculen waren in staat om het huntingtine in humane cellen te verlagen. Beide moleculen zijn “splitsingsmodulatoren”, wat betekent dat ze het huntingtine kunnen verlagen door in te grijpen op de manier waarop de boodschap afkomstig van het huntingtine-gen wordt geproduceerd. De wetenschappers van PTC analyseerden deze moleculen in verschillende experimenten en keken ook naar een ander zeer vergelijkbaar molecuul. Ze noemden dit HTT-C2.

Je kan elk gen zien als een verhalenboek. Wanneer de instructie van het gen doorlopen wordt - het verhaal gelezen wordt - volgt uiteindelijk een laatste stukje tekst: “The End - Einde”. Het betekent voor de cel dat de sequentie compleet is. Splitsingsmodulatoren werken door deze laatste pagina naar voor te verplaatsen, “The End” staat zodus vooraan in de sequentie. Omdat het verhaal niet klopt, vernietigt de cel deze instructie, waardoor het bijbehorende eiwit niet wordt aangemaakt. Net zoals je een boek zou weggooien omdat het geen zinvolle tekst bevat. “Er was eens... het einde”.

Selectief het huntingtine aanvallen

Splitsingsmodulatoren zoals deze geïdentificeerd door PTC hebben een duidelijk nadeel als je ze vergelijkt met andere technieken die zich op de huntingtine-sequentie richten: ze zijn niet selectief. Men noemt dit “off-target effecten”. Geneesmiddelen zoals HTT-C2 kunnen “The End” ook in niet-huntington genen verplaatsen. Maar het goede nieuws is dat HTT-C2 bij lage doses enkel huntingtine lijkt te beïnvloeden, geen andere genen. Toen experimenten werden gedaan om alle genen in behandelde cellen te onderzoeken, werden geen wijdverbreide effecten waargenomen, zelfs niet bij dosisniveaus die veel hoger waren dan ooit zou worden toegepast. Dit suggereert dat HTT-C2 verrassend genoeg in staat is om selectief het huntingtine-gen aan te vallen, ondanks het potentieel om ook niveaus van andere genen te veranderen.

Effecten zijn aanpasbaar en omkeerbaar

Maar alle eerdere experimenten werden uitgevoerd op cellen in een schaal. Wat gebeurt er als je HTT-C2 aan een volledig intact organisme toedient? Heeft het hetzelfde effect? Kan het huntingtine in de hersenen verlagen? Om die vragen te beantwoorden, wendden de onderzoekers van PTC zich tot muismodellen met de ZvH.

“Deze nieuwe aanpak, het verlagen van huntingtine met een pil, zou een game-changer kunnen zijn voor patiënten met twijfels over de meer invasieve behandelingen.”

Muizen kregen elke dag HTT-C2 via het voedsel. Ja, je leest dit goed - de muizen kregen dit medicijn oraal. Dit is een enorm verschil met eerdere therapieën! Voor degenen die de huntingtine-verlagende aanpak niet hebben gevolgd, eerdere therapieën vereisten een lumbaalpunctie of hersenchirurgie. Geen van beiden zijn ideaal. Dit nieuwe type benadering, huntingtineverlaging met een pil, zou een gamechanger kunnen zijn voor patiënten die de meer invasieve behandelingen niet aandurven.

Hoe meer HTT-C2 men toediende aan de muizen, hoe lager het huntingtine. Dit is bemoedigend en is geweldig nieuws omdat het suggereert dat de HTT-C2-dosering actief kan worden aangepast om de hoeveelheid huntingtine te sturen. We weten nog niet met hoeveel we huntingtine moeten verlagen om bij mensen gunstige effecten te veroorzaken zonder schadelijk te worden, maar als huntingtine niet genoeg vermindert kan men meer medicijn toedienen, en als huntingtine te veel wordt verlaagd, kan de dosis worden verminderd. Dit is een enorm veiligheidsvoordeel.

Een andere boeiende bevinding is dat de effecten van HTT-C2 snel omkeerbaar zijn. 10 dagen na het beëindigen van de behandeling keerden de huntingtinespiegels terug naar hun oorspronkelijke niveau. Dit is een belangrijk veiligheidsvoordeel: de “wash-out” van dit medicijn is erg kort, wat betekent dat het medicijn relatief weinig tijd nodig heeft om het

lichaam van een patiënt te verlaten . Bij negatieve gevolgen nadat HTT-C2 werd toegediend kunnen de effecten snel worden omgekeerd. Bij muizen gebeurt dit al na 10 dagen. Bij mensen zal dit waarschijnlijk anders zijn.

Minder huntingtine in hersenen en lichaam

De HTT-C2-behandeling richt zich zowel op verlengde als op niet-verlengde huntingtinekopieën. Dit is in tegenstelling tot de huidige op ASO gebaseerde benaderingen van Wave Life Sciences die zich alleen op de verlengde kopieën richten. Omdat de niet-verlengde kopieën nog steeds nodig zijn om normale Ce functies in stand te houden, is het belangrijk te weten hoeveel beide versies worden verlaagd.



Splitsingsmodulatoren veranderen het genetische verhaal - ze verplaatsen het gen-uiteinde zodat het gen niet langer zinvol is voor de cel. Dat is alsof we een boek maar half zouden lezen omdat er midden in de tekst "Einde" zou staan.

Toen onderzoekers de hersenen van met HTT-C2 behandelde ZvH-muizen onderzochten, vonden ze ongeveer een 50% daling van zowel verlengd als niet-verlengd huntingtine. Dit geldt ook voor regio's die het meest gevoelig zijn voor de ZvH, wat suggereert dat HTT-C2 effect heeft in de gebieden waar het echt om gaat.meest nodig is.

Huntingtine wordt in alle celtypen van het lichaam tot expressie gebracht, niet alleen in de hersenen. We kennen de effecten ervan in de hersenen omdat ze daar het duidelijkst tot uiting komen: stemmingswisselingen en chorea. Er zijn ook effecten in andere weefsels zoals in het hart en de spieren. Hierdoor kan het gunstig zijn om huntingtine ook in alle weefsels te verlagen, niet alleen in de hersenen.

De auteurs onderzochten in welke mate HTT-C2 het huntingtine in weefsel buiten de hersenen zou verlagen. Ze stelden vast dat het in werkelijkheid veel meer was dan in de hersenen, meer dan 90%! Hoewel onderzoek suggereert dat een vermindering met 50% zou worden getolereerd, is 90% waarschijnlijk te veel.

Om veiligheidsredenen hebben de onderzoekers van PTC het medicijn verder aangepast en de chemische structuur verandert, wat resulteerde in een ander medicijn dat ze HTT-D3 noemden. Bij toediening hiervan aan muizen vertoonde HTT-D3 een verlaging van de

huntingtineniveaus in zowel de hersenen als het lichaam, telkens met ongeveer 50%.

“Splitsingsmodulatoren, zoals HTT-D3 uit dit artikel en PTC-518 uit PTC’s medicijnontwikkelings programma, lijken een schot in de roos - ze verlagen het huntingtine zowel binnen als buiten de hersenen, ze kunnen oraal worden ingenomen, ze omzeilen de bloed-hersenen barrière, en ze zijn selectief voor huntingtine. ”

Wat biedt de toekomst voor splitsingsmodulatoren in de ZvH?

Splitsingsmodulatoren zijn een opwindende nieuwe benadering voor het verlagen van huntingtine. Het is bemoedigend dat een gelijkaardig medicijn, risdiplam, al door de FDA is goedgekeurd en momenteel wordt gebruikt voor de behandeling van een andere neurodegeneratieve ziekte, spinale musculaire atrofie. Dit versterkt het idee dat iets soortgelijks kan worden ontwikkeld om de ZvH te behandelen.

HTT-D3 werd gebruikt in deze publicatie als voorbeeld om het concept te bewijzen. PTC Therapeutics gaat nu verder met een ander medicijn uit hun voorraad, het wordt PTC-518 genoemd. De Fase 1 veiligheidsstudie ervan is in uitvoering bij niet-ZvH personen en tussentijdse resultaten suggereren dat de studie goed verloopt. Tot nu toe wordt het medicijn goed verdragen en zonder bijwerkingen. Huntingtine reageert op het medicijn waardoor het op een dosisafhankelijke manier tot uitdrukking komt. Dit is vergelijkbaar met wat werd waargenomen in muismodellen. Het is de bedoeling dat de fase 2-studie bij ZvH-patiënten eind 2022 van start gaat.

Splitsingsmodulatoren, zoals HT-D3 uit dit artikel en PTC-518 uit PTC’s zoekprogramma naar nieuwe medicijnen, lijken een schot in de roos - ze verlagen het huntingtine zowel binnen als buiten de hersenen, ze kunnen oraal worden ingenomen, omzeilen de bloed-hersenen barrière, en ze zijn selectief tegen huntingtine. In een jaar met moeilijk nieuws over ZvH-onderzoek lijkt het bijna te mooi om waar te zijn. Maar op dit moment zien de gegevens er veelbelovend uit en dit stemt de ZvH-gemeenschap hoopvol.

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

GLOSSARIUM

bloed-hersenbarrière Een natuurlijke barrière, gemaakt van versterkingen in bloedvaten, die verhindert dat vele chemicaliën vanuit de bloedsomloop de hersenen

kunnen bereiken.

neurodegeneratieve ziekte veroorzaakt door progressieve dysfuncties en dood van hersencellen (neuronen).

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

chorea Onvrijwillige, onregelmatige en 'ongedurige' bewegingen die veel voorkomen bij de ZvH

HTT Afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Hetzelfde gen wordt ook wel ZvH-gen of IT-15 genoemd.

© HDBuzz 2011-2025. 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 16 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/317>