



Medicijnen op basis van CRISPR: een grote sprong voorwaarts voor de mensheid

Casgevy is het eerste op CRISPR-gebaseerde medicijn dat door het goedkeuringsproces is gekomen en Sikkkelcelziekte geneest. Het opent de weg voor de ontwikkeling van soortgelijke medicijnen gericht op andere ziekten. Is huntington de volgende?

Bewerkt door Dr Rachel Harding | 24 februari 2024

Geschreven door Dr Sarah Hernandez | Vertaald door Gabrielle Donné-Op den Kelder
Origineel gepubliceerd op 14 februari 2024

Je hebt vast wel eens gehoord over CRISPR. Misschien heb je inmiddels ook wel gehoord dat CRISPR is gebruikt om een revolutionaire nieuwe behandeling voor sikkkelcelziekte te ontwikkelen. Slechts 4 jaar nadat de Nobelprijs voor de ontdekking van CRISPR werd toegekend, is er een goedgekeurde behandeling op basis van deze technologie. Hierdoor vraag je je misschien af of deze aanpak ook wordt gebruikt in onderzoek naar de ziekte van Huntington (ZvH) en wanneer mogelijk een soortgelijk medicijn voor huntington op de markt gebracht wordt. Laten we de mogelijkheden eens op een rijtje zetten!

Genetische scharen zetten de wetenschap op z'n kop!

CRISPR is een afkorting voor 'clustered regularly interspaced short palindromic repeats' - best een mondvol! Dat is wetenschappelijke taal voor korte DNA segmenten die zich herhalende genetische codes kunnen onderbreken. Deze zogenaamde CRISPR-sequentieonderbrekingen werden voor het eerst waargenomen in bacteriën. De unieke reeksen van DNA-letters waaruit deze sequenties bestaan, lijken afkomstig te zijn van virussen. Wetenschappers denken dat dit mogelijk onderdeel uitmaakt van een immuunsysteem dat bacteriën beschermt tegen virussen waarmee ze eerder in aanraking zijn gekomen.



Het CRISPR-systeem kan worden beschouwd als een genetische schaar. Om een CRISPR-behandeling te kunnen uitvoeren, wordt een stukje genetische code samengevoegd met een eiwit dat het knippen uitvoert. De genetische code vertelt de schaar waar ze moeten knippen. Voilà!

Het echte geheim achter de transformatie van CRISPR tot een mogelijk krachtig instrument om vele ziekten te bestrijden, bestaat uit eiwitten genaamd Cas – ‘CRISPR-associated sequence’ -eiwitten. Als het gehele CRISPR-systeem wordt gezien als een “genetische schaar”, dan zijn de Cas-eiwitten de schaar zelf - ze zijn het enzym dat het DNA daadwerkelijk doorknipt. De CRISPR-sequenties fungeren als de gids die laat zien waar het DNA moet worden doorgeknipt. Voor de ontdekking dat het CRISPR-Cas systeem gebruikt kan worden om DNA nauwkeurig te bewerken, wonnen drs. Emmanuelle Charpentier en Jennifer Doudna in 2020 de Nobelprijs voor de Scheikunde, een Nobelprijsteam dat volledig bestond uit vrouwen.

Het CRISPR-systeem was niet het eerste instrument waarmee onderzoekers DNA konden knippen. Echter, het verspreidde zich als een lopend vuurtje in onderzoekslaboratoria over de hele wereld omdat het eenvoudiger, goedkoper en nauwkeuriger was. Het hebben van een gebruiksvriendelijk systeem om DNA nauwkeurig te kunnen bewerken, heeft een revolutie teweeggebracht in hoe onderzoekers in laboratoria werken. CRISPR-Cas kan niet alleen worden gebruikt om genen aan of uit te zetten, maar kan ook hun DNA-lettercode bewerken. Dit biedt veelbelovende mogelijkheden voor genetische ziekten zoals huntington waar veranderingen in de DNA-lettercode de oorzaak van de ziekte zijn.

Sikkelcelziekte aanpakken met CRISPR

Toen wetenschappers eenmaal wisten hoe gemakkelijk het was om DNA met het CRISPR-systeem te bewerken, begonnen meerdere bedrijven deze technologie te gebruiken om verschillende ziekten aan te pakken. Maar waarom richtte de eerste goedgekeurde, op CRISPR-gebaseerde behandeling, zich op sikkelcelziekte en wat houdt deze ziekte precies in? Laten we ons daarom eerst concentreren op wat sikkelcelziekte precies is.

Sikkelcelziekte is een bloedaandoening die rode bloedcellen een sikkelachtige vorm geeft, vergelijkbaar met de letter 'C'. Genetisch gezien wordt dit veroorzaakt door een mutatie van een gen genaamd hemoglobine, dat rode bloedcellen in staat stelt om zuurstof vast te houden. Als rode bloedcellen geen zuurstof meer transporteren naar delen van het lichaam waar het nodig is, kan dit leiden tot een beroerte. De sikkelvormige, rode bloedcellen klonteren samen, wat leidt tot verstopte bloedvaten. Met minder rode bloedcellen hebben mensen met sikkelcelziekte last van bloedarmoede en extreme vermoeidheid en ervaren zwelling van handen en voeten. Sikkelcelziekte wordt recessief overgeërfd. Dit betekent dat beide ouders een defect exemplaar van het gen moeten hebben om de ziekte door te geven aan hun kinderen; kinderen hebben een kans van 25% om de aandoening te erven.

Bedrijven, die op zoek waren naar een manier om CRISPR in de kliniek te gebruiken, richtten zich om verschillende redenen op sikkelcelziekte:

- 1) De genetische oorzaak is bekend. Sikkelcelziekte werd voor het eerst beschreven in 1870. In 1927 werd ontdekt dat hemoglobine de oorzaak was; in 1949 werd voor het eerst de genetische basis beschreven. Er is dus sprake van een lange geschiedenis!
- 2) De remedie is al bekend! Door de niveaus van hemoglobine te verhogen, verdwijnen de symptomen van de ziekte. Bedrijven wisten dus al wat ze moesten doen om de ziekte te behandelen.
- 3) De ziekte tast rode bloedcellen aan die slechts circa 120 dagen leven en voortdurend door het lichaam worden aangemaakt. Bovendien worden rode bloedcellen in het beenmerg gemaakt. Beenmergtransplantaties kennen een lange medische geschiedenis en zijn goed onderzocht.
- 4) Genetische bewerking kan buiten het lichaam plaatsvinden. Omdat beenmergtransplantaties succesvol zijn gebleken bij andere toepassingen, waren onderzoekers van plan om stamcellen uit het beenmerg te halen, ze buiten het lichaam te behandelen met de CRISPR-technologie en ze vervolgens weer terug te plaatsen. Dit is een minder risicovolle benadering dan het behandelen van cellen die zich nog in het lichaam bevinden: ze konden namelijk opnieuw beginnen als er iets misging met het CRISPR-bewerkingsproces terwijl niemand zou worden geschaad.

Hoe het middel werkt

“Elke ziekte met een bekende genetische oorzaak komt in aanmerking voor een CRISPR-benadering, en dat geldt ook voor de ziekte van Huntington.”

In 2019 hebben CRISPR Therapeutics en Vertex Pharmaceuticals, met sikkelcelziekte als doelwit, hun eerste op CRISPR-gebaseerde behandeling klinisch getest. In november 2023 werd het middel Casgevy goedgekeurd in het Verenigd Koninkrijk gevolgd door de Verenigde Staten in december 2023.

Zodra een patiënt is geïndiceerd, worden beenmergstamcellen verwijderd. Ze worden naar een laboratorium gebracht waar ze een CRISPR-behandeling ondergaan. Deze bewerking wijzigt het defecte hemoglobine-gen waardoor rode bloedcellen hun vorm behouden en zuurstof kunnen vervoeren. Na bewerking worden de cellen in het laboratorium 'gekweekt'; dit betekent in feite dat wetenschappers de cellen voorzien van voedingsstoffen en de cellen nauwlettend in de gaten houden terwijl ze zich vermenigvuldigen. Hierdoor kunnen de enkele bewerkte cellen zich delen tot een grote hoeveelheid cellen.

De met Casgevy behandelde cellen worden vervolgens via een infuus teruggegeven aan de patiënt. Nu kunnen deze cellen zich hechten en veranderen van stamcellen in rode bloedcellen; hierdoor worden nieuwe cellen geproduceerd die de gecorrigeerde versie van hemoglobine bevatten.

Het goede, het slechte en het lelijke

Zoals bij alle medicijnen, zijn er voor- en nadelen. Het voordeel in dit geval - en het is een groot voordeel - is dat dit de allereerste, levenslange of eenmalige behandeling is voor sikkelcelziekte! Casgevy geneest in wezen sikkelcelziekte, een fantastische prestatie voor de sikkelcelgemeenschap. Maar zelfs als een medicijn het eerste of de beste in zijn klasse is, kunnen er nog steeds grote nadelen aan kleven. In dit geval is Casgevy ingewikkeld om te produceren, zal langzaam worden uitgerold en is zeer kostbaar.

Het bewerken en kweken van stamcellen van het beenmerg moet plaatsvinden in een specifieke faciliteit met zeer strenge productieregels. Deze regels vereisen ook dat wetenschappers specifieke vaardigheden moeten hebben en een specifieke training moeten ondergaan. Dit beperkt de snelheid waarmee de behandeling kan worden aangeboden en verhoogt de kosten die aan het medicijn zijn verbonden. Het hele behandelingsproces duurt ongeveer 6 maanden.

Voorafgaand aan de infusie van de met Casgevy behandelde cellen moet de patiënt een intensieve chemotherapie ondergaan ter voorbereiding op de behandeling. Dit kan vele bijwerkingen veroorzaken, zoals vermoeidheid, haaruitval en misselijkheid. Chemotherapie is echter nodig om de bloedstamcellen die in het beenmerg achterblijven te verwijderen. Wanneer de oude bloedcellen verdwenen zijn, kunnen alleen de met Casgevy behandelde cellen nieuwe rode bloedcellen aanmaken.

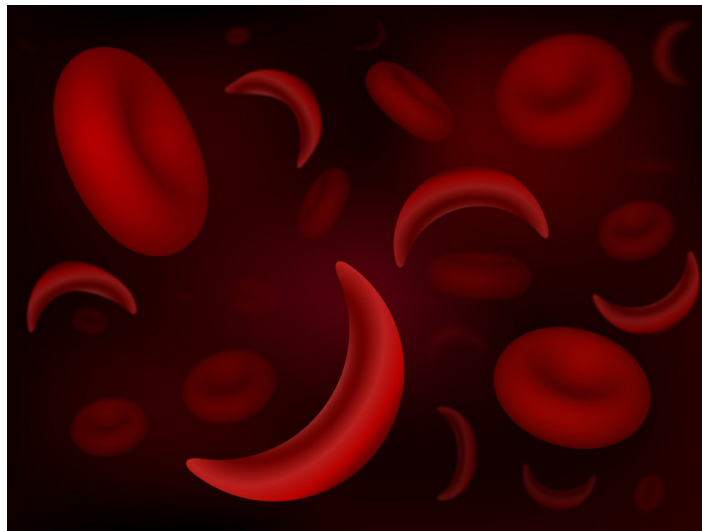
Er zijn beperkingen aan hoe snel dit type behandeling kan worden uitgerold. In bijvoorbeeld de Verenigde Staten worden er momenteel ongeveer 25.000 beenmergtransplantaties per jaar uitgevoerd terwijl er circa 100.000 mensen in de VS met sikkelcelziekte zijn. De huidige transplantaties zullen nog steeds moeten plaatsvinden naast de nieuwe Casgevy-behandelingen. Er is dus een probleem met het opschalen van deze behandeling en het toevoegen van capaciteit aan het huidige systeem.

Tot slot, en misschien wel het meest belangrijke voor veel mensen, Casgevy is zeer kostbaar. Met de intensieve hands-on verwerking die Casgevy vereist, heeft het een flink

prijkaartje - volgens Vertex circa \$2,2 miljoen. Hoge prijkaartjes worden waarschijnlijk de norm voor eenmalige medicijnen.

Met dit alles in gedachten betekent Casgevy nog steeds een enorme sprong voorwaarts voor de sikkelcelgemeenschap en de wetenschap als geheel. De eerste patiënt, die in de klinische proef van 2019 werd behandeld, ging elke 4 tot 6 weken naar het ziekenhuis voor bloedtransfusies; haar kinderen begonnen problemen te krijgen op school omdat ze zich zorgen maakten dat hun moeder zou sterven als ze geen behandeling zou krijgen. Na de behandeling met Casgevy had ze geen bloedtransfusies meer nodig en zijn haar bloedwaarden gestabiliseerd; ze is in wezen nu genezen.

Hoever is de ontwikkeling van CRISPR-gebaseerde medicijnen bij de ziekte van Huntington?



Sikkelcelziekte veroorzaakt dat rode bloedcellen een 'C' of sikkelachtige vorm aannemen.

Mensen met deze ziekte missen een eiwit dat rode bloedcellen een rigide vorm geeft waardoor zuurstof door het hele lichaam getransporteerd kan worden. Omdat bij mensen met sikkelcelziekte minder zuurstof vervoerd wordt, hebben zij minder rode bloedcellen, kunnen bloedvaten verstopt raken en kan dit mogelijk leiden tot een beroerte.

Sikkelcelziekte en andere bloedaandoeningen zijn niet de enige ziekten waar farmaceutische bedrijven hun oog op hebben laten vallen voor CRISPR-gebaseerde behandelingen. Elke ziekte met een bekende genetische oorzaak komt in principe in aanmerking voor een CRISPR-therapie. Dit geldt ook voor de ziekte van Huntington.

Er wordt momenteel veel werk verricht in cellen en diermodellen om CRISPR-therapieën te testen die verschillende aspecten van de ziekte van Huntington aanpakken. Sommige onderzoekers richten zich rechtstreeks op het HTT-gen dat huntington veroorzaakt, terwijl anderen op zoek gaan naar genen die de aanvangsleeftijd van de ziekte reguleren. Het hebben van een diversiteit aan benaderingen is een positieve ontwikkeling!

Er zijn ook farmaceutische bedrijven die zich hebben gecommitteerd aan het gebruik van een op CRISPR-gebaseerde aanpak voor de behandeling van de ziekte van Huntington. Life Edit Therapeutics is bijvoorbeeld een bedrijf dat zich richt op het gebruik van onschadelijke virussen om 'CRISPR-machines' af te leveren die zich alleen richten op het verminderen van de expressie van de verlengde, schadelijke versie van het huntingtine-eiwit (HTT). Tot nu toe hebben ze dit getest op verschillende soorten muizen die model staan voor de ziekte van Huntington; ook is er gekeken naar verschillende doses van het onderzoeksmiddel. Hoewel momenteel veel mensen werken aan op CRISPR-gebaseerde behandelingen voor huntington, bevindt geen daarvan zich momenteel in een klinische fase.

Waarom is er op dit moment geen op CRISPR-gebaseerd klinisch onderzoek naar de ziekte van Huntington?

Het verkrijgen van goedkeuring voor commercieel gebruik van een op CRISPR-gebaseerd medicijn kan de weg effenen voor soortgelijke medicijnen die gericht zijn op andere ziekten, zoals de ziekte van Huntington. Echter, het behandelen van een bloedaandoening verschilt aanzienlijk van het behandelen van een ziekte die voornamelijk de hersenen aantast. Er zijn veel aspecten van sikkelcelziekte die het tot de perfecte kandidaat maakten voor het allereerste op CRISPR-gebaseerde medicijn. De keerzijde van de medaille is dat er veel aspecten van de ziekte van Huntington zijn die het tot een uitdaging maken om het met CRISPR te behandelen.

Een belangrijk verschil is dat sikkelcelziekte rode bloedcellen aantast, terwijl de ziekte van Huntington voornamelijk hersencellen aantast. Bloedcellen zijn gemakkelijk toegankelijk en bloedafname kan worden gebruikt om artsen te laten weten of de bewerking succesvol was. Van hersencellen kunnen geen monsters worden afgenomen om een beeld te krijgen van hoe de behandeling verloopt.

Sikkelcelziekte tast het beenmerg aan dat relatief eenvoudig te manipuleren is; ook zijn er al veel succesvolle beenmergtransplantaties uitgevoerd. De ziekte van Huntington daarentegen beïnvloedt de hersenen. Dit vereist invasieve procedures om toegang te krijgen tot de hersenen en tot nu toe is er geen vergelijkbaar precedent voor een succesvolle behandeling van de hersenen.

Sikkelcelziekte wordt veroorzaakt door het ontbreken van een eiwit. Vele studies hebben aangetoond dat toevoeging van dit eiwit de symptomen laat verdwijnen. We weten nog niet wat de symptomen van de ziekte van Huntington laat verdwijnen. Onderzoekers moeten ook afwegen of ze zich op beide kopieën van HTT willen richten of alleen op de verlengde (schadelijke) kopie.

Hoewel een op CRISPR-gebaseerde therapie een enorme sprong voorwaarts is bij de behandeling van ziekten, willen we ook reëel zijn rondom verwachtingen over een CRISPR-gebaseerde behandeling voor de ziekte van Huntington. Bedrijven hebben eerst gekozen voor het 'laaghangende fruit' bij sikkelcelziekte. Dit wil echter niet zeggen dat CRISPR niet zal werken voor Huntington! Op papier is dit een geweldige strategie; Huntington voldoet aan de genetische vereisten voor zo'n behandeling en wetenschappers houden van een stevige uitdaging. Toch zijn er verschillende hindernissen te overwinnen voordat ze kunnen worden toegepast op Huntington.

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

GLOSSARIUM

klinisch onderzoek Zeer zorgvuldig geplande experimenten, ontworpen om specifieke vragen te beantwoorden omtrent het effect van een onderzoeksmiddel op mensen

stamcellen cellen die kunnen delen in cellen van verschillende soorten, een cel die in staat is om in een ander celtype te veranderen (differentiëren)

therapieën behandelingen

beenmerg De kleverige materie in het midden van de botten en dat bloedcellen produceert.

CRISPR systeem om DNA met grote nauwkeurigheid te bewerken

HTT afkorting voor het gen dat de ziekte van Huntington veroorzaakt. Wordt ook ZvH-gen of IT-15 genoemd.

Cas gedeelte van het genoom bewerkingsysteem dat het DNA knipt. Het is een type eiwit dat nuclease wordt genoemd. Cas is een afkorting voor 'CRISPR-associated'.

© HDBuzz 2011-2024. 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 27 februari 2024 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/356>