

CAG-herhalingen Een Halt Toeroepen

Nieuw onderzoek toont aan dat het verlagen van MSH3 met ASO-therapie CAG-herhalingen in hersencellen van ZvH-patiënten kan stoppen. Dit kan een veelbelovende manier zijn om symptomen later te laten beginnen en het ziekteverloop te vertragen.

Geschreven door Dr Nicholas Caron 8 mei 2025 Bewerkt door Dr Rachel Harding
Vertaald door Kasper Veen van der Zwaan Origineel gepubliceerd op 24 april 2025

Een nieuwe studie, geleid door onderzoekers van University College London, heeft een veelbelovende manier onderzocht om mogelijk het verloop van de Ziekte van Huntington (ZvH) te vertragen. Dit deden ze door de hoeveelheid van een belangrijk DNA-herstel-eiwit, MSH3, te verlagen. Met behulp van antisense oligonucleotiden (ASO's) – een vorm van genetische therapie die zich richt op RNA – slaagden de onderzoekers erin om het toenemen van CAG-herhalingen te stoppen in gekweekte hersencellen van mensen met ZvH. De resultaten laten zien dat deze aanpak misschien kan helpen om het begin van de symptomen uit te stellen en het verloop van de ziekte te vertragen.

Hoe CAG-herhalingen mogelijk bijdragen aan de ziekte van Huntington

De ZvH is een erfelijke hersenziekte die wordt veroorzaakt door een toename van CAG-herhalingen in het huntingtine-gen (HTT-gen). Iedereen erft twee kopieën van dit gen: één van elke ouder. Het is normaal dat er een aantal CAG-herhalingen in dit gen zitten, maar mensen met de ZvH hebben een versie van het gen met te veel van deze herhalingen.



Genetisch onderzoek heeft ons veel geleerd over de ziekte van Huntington en heeft nieuwe mogelijke aanknopingspunten voor medicijnen zichtbaar gemaakt die onderzoekers verder kunnen onderzoeken.

Onderzoekers hebben ontdekt dat deze CAG-herhalingen in bepaalde hersencellen – vooral in zogenaamde middelgrote stekelige neuronen, de cellen die het meest worden aangetast bij de ZvH – in de loop van de tijd nog verder kunnen groeien. Dit wordt somatische expansie genoemd.

Veel wetenschappers denken dat deze voortdurende groei van CAG-herhalingen een rol speelt bij het moment waarop de eerste symptomen van de ZvH beginnen. Daarom proberen onderzoekers manieren te vinden om deze somatische expansie te vertragen of te stoppen, in de hoop het begin van de ziekte uit te stellen en het verloop ervan te vertragen.

Wat Kunnen We Leren Over Mogelijke Medicijndoelen Uit Genetisch Onderzoek?

Grote genetische onderzoeken bij mensen met de ZvH hebben laten zien dat bepaalde genen die helpen bij het controleren en corrigeren van het DNA, waaronder het MSH3-gen, invloed hebben op de leeftijd waarop de eerste symptomen beginnen. Normaal gesproken helpt MSH3 om kleine foutjes in de genetische code te herstellen. Maar bij de ZvH lijkt MSH3 juist bij te dragen aan de groei van CAG-herhalingen, waardoor deze steeds groter worden.

Andere genetische studies bij mensen met de ZvH wijzen er ook op dat het verlagen van MSH3 mogelijk een goede behandelmethode kan zijn. Opvallend is dat sommige mensen een kleine, natuurlijke verandering hebben in het MSH3-gen, waardoor ze iets minder van het MSH3-eiwit aanmaken. Bij deze mensen verloopt de ziekte vaak langzamer, groeien de CAG-herhalingen minder snel, en beginnen de symptomen gemiddeld ongeveer een jaar later.

“Veel wetenschappers denken dat deze voortdurende groei van CAG-herhalingen een rol speelt bij het moment waarop de eerste symptomen van de ZvH beginnen. ”

Er zijn ook andere genetische variaties gevonden die ervoor zorgen dat mensen nog minder MSH3 aanmaken. In sommige gevallen leidde dat ertoe dat de eerste symptomen van de ZvH meer dan 10 jaar later begonnen. Omdat MSH3 geen levensnoodzakelijk eiwit is en de meeste mensen met lage MSH3-waarden gewoon gezond zijn, wordt MSH3 nu gezien als een veelbelovend aangrijpingspunt voor nieuwe medicijnen tegen de ZvH.

Een Genetische Aanpak om MSH3 te Verlagen

In dit onderzoek hebben wetenschappers getest of medicijnen die het MSH3-eiwit verlagen, kunnen helpen om de groei van CAG-herhalingen te vertragen. Hiervoor gebruikten ze ASO's – dat zijn korte stukjes nagemaakt DNA die speciaal zijn ontworpen om zich te binden aan het MSH3-sigitaal in de cel. Hierdoor wordt voorkomen dat het MSH3-eiwit wordt aangemaakt, waardoor het niveau van dit eiwit in de cel daalt.

In het laboratorium kweekten de onderzoekers middelgrote stekelige neuronen, een soort hersencellen die vooral voorkomen in het striatum – het hersengebied dat het sterkst wordt aangetast bij de ZvH. Deze cellen werden behandeld met de ASO's, wat leidde tot een duidelijke daling van de MSH3-waarden. Hoe meer ASO's er werden toegevoegd, hoe lager het MSH3-niveau werd in de cellen. Het effect hing dus af van de hoeveelheid medicijn die werd toegediend.

Verlagen van MSH3 Remt de Groei van CAG-herhalingen



Wanneer de hoeveelheid MSH3 werd verlaagd, werd de groei van de CAG-herhalingen afgeremd.

Een belangrijk resultaat van dit onderzoek is dat het verlagen van MSH3 de groei van CAG-herhalingen in de hersencellen stopte. Sterker nog: hoe minder MSH3 er aanwezig was, hoe langzamer de herhalingen groeiden. Bij een zeer sterke verlaging van MSH3 stopten de herhalingen niet alleen met groeien, maar begonnen ze zelfs te krimpen. Dat is een veelbelovende ontdekking, omdat het betekent dat medicijnen die MSH3 verlagen misschien zelfs sommige genetische veranderingen bij de ZvH kunnen terugdraaien, wat veel voordelen zou kunnen opleveren voor mensen met de ziekte.

Om te onderzoeken hoe deze therapie in levende wezens zou kunnen werken, ontwikkelden de onderzoekers een speciaal muismodel dat het menselijke MSH3-gen bevat. Dat was nodig, omdat de geteste ASO specifiek gericht is op de menselijke versie van MSH3. Het model moest dus goed lijken op de situatie bij mensen.

De ASO werd rechtstreeks in de hersenen van deze muizen geïnjecteerd. De onderzoekers zagen dat de MSH3-waarden omlaag gingen in meerdere hersengebieden, waaronder het striatum – het deel van de hersenen dat door de ZvH het meest wordt aangetast. Dit laat zien dat het medicijn zich goed verspreidde in de hersenen en veel hersencellen wist te bereiken. Het belangrijkste is dat de behandeling goed werd verdragen door de muizen: er werden geen tekenen van schadelijke bijwerkingen gevonden door het verlagen van MSH3.

Wat Dit Betekent voor ZvH-onderzoek en Toekomstige Behandelingen

Deze onderzoeksresultaten geven sterk bewijs dat het aanpakken van MSH3 met ASO's een veilige en effectieve manier zou kunnen zijn om de groei van CAG-herhalingen bij de ZvH te vertragen, te stoppen of zelfs om te keren. Door te voorkomen dat deze herhalingen blijven groeien, zou deze aanpak mogelijk kunnen helpen om het begin van de symptomen uit te stellen en het verloop van de ziekte te vertragen.

“De ASO werd rechtstreeks in de hersenen van deze muizen geïnjecteerd. De onderzoekers zagen dat de MSH3-waarden omlaag gingen in meerdere hersengebieden, waaronder het striatum – het deel van de hersenen dat door de ZvH het meest wordt aangetast. ”

Er zijn inmiddels meerdere biotechnologiebedrijven – waaronder Rgenta Therapeutics, LoQus23, Latus Bio en Harness Therapeutics – die werken aan behandelingen die zich richten op somatische expansie bij de ZvH. ASO's die zich richten op MSH3 zouden een belangrijke aanvulling kunnen zijn op deze ontwikkelingen. Naar verwachting zullen veel van deze bedrijven later dit jaar meer delen, onder andere op de Huntington Study Group-bijeenkomst die in oktober plaatsvindt in Nashville, Tennessee.

Hoewel dit onderzoek is uitgevoerd in gekweekte hersencellen en muizen, is de volgende stap om deze methode te testen in klinische onderzoeken met mensen. Op die manier kan worden vastgesteld of dit echt een haalbare behandeling is voor mensen met de ZvH. Blijf op de hoogte voor meer updates naarmate dit onderzoek verder vordert!

Nicholas Caron is een betaalde medewerker van de University of British Columbia en Incisive Genetics, Inc. Rachel Harding heeft geen belangenconflicten te melden. [Voor meer informatie over het beleid rondom mogelijke belangenconflicten, zie FAQ...](#)

GLOSSARIUM

ASO's een soort gen-uitschakelbehandeling waarin speciaal ontworpen DNA-moleculen

worden gebruikt om een gen het zwijgen op te leggen

RNA De chemische stof die lijkt op DNA en waaruit 'boodschappermoleculen' worden gemaakt. RNA wordt gebruikt als actieve kopie van genen bij de productie van eiwitten.

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 9 mei 2025 — Gedownload van <https://nl.hdbuzz.net/429>