

ASO-genhæmning spredes bedre i hjernen og virker længere

Hæmning af huntingtingenet med ASO'er spredes bedre i hjernen, varer længere og er sikkert. Humane studier snart?

Skrevet af Dr Nayana Lahiri 27. juni 2012 Redigeret af Dr Ed Wild

Oversat af Signe Marie Borch Nielsen Oprindeligt offentliggjort 21. juni 2012

Lægemedler kaldet anti-sense oligonukleotider, eller ASO'er, er en måde at hæmme genet som giver Huntingtons Sygdom. En ny artikel i tidsskriftet Neuron beskriver hvordan ASO-genhæmning spredes bedre i hjernen i forhold til andre metoder, virker længere og er sikkert.

Vi har spændt ventet på at høre nyt om udviklingen inden for genhæmning, så vi var rigtig glade, da vi i dag læste om et nyt, væsentligt forskningsstudie, som blev offentliggjort i det prestigefyldte tidsskrift Neuron. En gruppe forskere, ledet af dr. Don Cleveland ved University of California San Diego, har i samarbejde med medicinalfirmaerne Isis Pharmaceuticals, Genzyme og Novartis udviklet **antisense-oligonukleotider (ASO'er)** til Huntingtons Sygdom. Så hvad har de lavet, og hvad har de fundet ud af?

Gennemgang af genetikken



Genhæmning - "at slukke for" genet som giver Huntingtons Sygdom - er en af de mest lovende behandlingsformer som forskerne arbejder på i øjeblikket.

Foto af: www.biocomicals.com by Alper Uzun, PhD

Genet, der udløser Huntingtons Sygdom, er blot et af omkring 25.000 par gener, der består af DNA, som indeholder opskriften på at lave proteiner; byggestenene for de celler, som udgør vores kroppe. Der er dog et par skridt mellem DNA-'koden', og det færdige protein. Et af disse trin

involverer **messenger-RNA** ("budbringer" eller "besked"-RNA), også kaldet **mRNA**.

HS-genet er koden, der bliver til HS-mRNA, når den bliver oversat. Det er mRNA, som fortæller en celle, hvordan den skal lave huntingtinprotein. Personer med Huntingtons Sygdom har en normal kopi og en forlænget kopi af genet, så de laver også to forskellige typer mRNA.

Siden HS-genet blev identificeret for næsten 20 år siden, har forskere forsøgt at forstå, hvad dets funktion er i cellen, hvordan det forårsager symptomerne på HS, og hvordan man effektivt slukker for det.

At slukke genet

Der er en række forskellige måder at slukke for HS-genet på. Den mest kendte er nok **RNA-interferens**, også kendt som RNAi, eller nogle gange siRNA.

En anden fremgangsmåde anvender en lidt anden type molekyle kaldet **anti-sense-oligonukleotider** eller **ASO'er**.

ASO'er er en slags krydsning mellem DNA og mRNA. De ligner DNA rent kemisk, men er fremstillet af en enkelt streng som mRNA. Ligesom andre genhæmnings-lægemidler er de designet til at binde sig til HS-mRNA'et, og fortælle cellen, at den skal ødelægge det, hvilket helt forhindrer, at det abnorme huntingtinprotein bliver lavet.

Teorien bag dette er, at hvis man forhindrer, at det unormale huntingtinprotein bliver fremstillet, så forhindrer man samtidig dets skadelige virkninger på cellerne, og dermed reduceres eller forsinkes symptomerne.

I de sidste par måneder har vi hørt gode nyheder fra flere forskellige grupper, der arbejder med RNAi-lægemidler, men indtil for nylig har ASO-forskerne ikke offentliggjort så meget. Det har ændret sig med den seneste publikation, der bringer os ajour med flere års hårdt arbejde.

Humane kliniske forsøg med ASO'er i andre neurologiske sygdomme er allerede begyndt, men for HS er arbejdet blevet forsinket af nogle ubesvarede spørgsmål.

ASO'ers virkning

I dette helt nye projekt har en flok kloge forskere set på effekten af at bruge ASO'er i 3 forskellige HS-musemodeller og en abe-model (den dyremodel som minder mest om mennesker) for at forsøge at finde svarene på en række forskellige spørgsmål.

»ASO'er når og påvirker dele af hjernen, som ikke har kunnet nås med andre genhæmningsmetoder «

Hos aber blev lægemidlet injiceret i spinalvæsken - det er en meget mindre invasiv procedure end at indsprøjte det i hjernen, og det ville være at foretrække for humane patienter.

- 1. Hvad sker der, når man behandler med ASO'er, og hvor lang tid tager det? *

De injicerede ASO'er ind i hjerneventriklerne (væskefyldte rum i hjernen) i to til tre uger. Dette førte til lavere koncentrationer af det unormale huntingtinprotein i mange vigtige hjerneområder - blandt andet i striatum, der er det område, der er mest påvirket ved Huntingtons Sygdom. ASO'erne var i stand til at sprede sig meget længere ind i hjernen end vi har set med RNAi-lægemidler.

Og hvad mere er, så forblev niveauet lavt i lang tid - op til tre måneder efter ophør af injektionen.

- 2. Hvad skete der med symptomerne? *

Forskere kan overvåge symptomerne i dyremodeller ved hjælp af test, der måler bevægelser og adfærd. De dyr, der blev behandlet med ASO'er, udviste tegn på bedring sammenlignet med deres ubehandlede modstykker. Hvad der er endnu bedre er, at denne effekt varede i lang tid - og ikke bare mens proteinniveauerne var lave. Der var stadigvæk færre symptomer nogle måneder efter niveauet af unormalt huntingtinprotein var vendt tilbage til samme niveau som før behandlingen.

Dette understøtter ideen om, at hjernen måske bare har brug for en lille smule hjælp for at overleve virkningerne af HS-genet. En fremtrædende HS-forsker, Carl Johnson, opfandt udtrykket '**huntingtin-ferie**' for at foreslå, at en kort pause fra det skadelige protein kan være alt, der er nødvendigt for at tippe balancen til fordel for helbredelse.

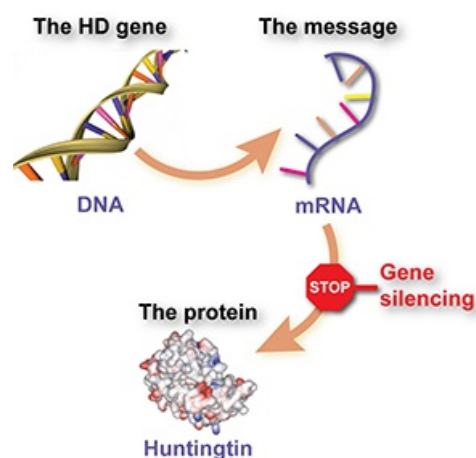
- 3. Hvad er det bedste tidspunkt at give behandlingen på? *

Denne undersøgelse tyder på, at tidlig behandling nok er bedst.

Motoriske symptomer i en bestemt musemodel blev forbedret inden for en måneds behandling, og fortsatte med at forbedre sig indtil HS-musene lignede normale mus. De adfærdsmæssige symptomer blev helt kureret inden for to måneders behandling.

Da ældre mus med flere symptomer blev behandlet, blev deres motoriske og adfærdsmæssige symptomer bedre, men det tog meget længere tid, før forbedringerne var mærkbare, og de opnåede ikke samme virkning som de yngre, sunde mus.

- 4. Hvad sker der, hvis man blokerer det 'normale' HS-mRNA? *



Her blev der brugt ASO-molekyler til at hæmme HS-genet. De binder sig til mRNA-beskedmolekylet. Dette får cellen til at "slette" mRNA-beskedene, så der ikke bliver lavet noget protein.

Dette er et af de vigtigste spørgsmål, der holder os tilbage fra at starte forsøg indenfor Huntingtons Sygdom. Vi ved, at huntingtinproteinet er afgørende for den tidlige udvikling, da museembryoer manipuleret til ikke at producere huntingtin, dør, før de bliver født. Er det sikkert at slukke for produktionen af både det normale og det unormale huntingtinprotein hos voksne?

Takket være både dette arbejde og arbejde af andre forskere, der arbejder med genhæmning er vi kommet tættere på et svar. At slukke for det normale HS-mRNA i op til 3 måneder i raske aber så ikke ud til at være problematisk. I HS-dyremodeller ændrede det ikke på virkningsgraden at slukke for både det normale og det unormale mRNA, og det havde ikke nogen dårlige effekter.

Det springende punkt er nu, at mennesker kan være mere følsomme overfor at have mindre huntingtin, end de dyr, vi kunne teste stofferne i. Kun et forsøg med patienter vil med sikkerhed fortælle os dette.

Det er alt sammen gode nyheder

Vi har nu bevis for, at ASO'er behandler dele af hjernen, som andre genhæmningsteknikker ikke har været i stand til at nå. Udover det har en kortsigtet infusionsperiode med ASO'er været nok til at forsinke symptomudviklingen i dyremodeller for Huntingtons Sygdom. Og det tager meget længere tid før symptomerne igen forværres end forventet, selv efter niveauet af unormalt huntingtinprotein vender tilbage til det normale.

Hvad sker der nu?

Vi ved, at mennesker, der bærer det forlængede HS-gen kan være raske og sunde i mange år, på trods af at de producerer det unormale huntingtinprotein fra fødslen.

Måske vil en enkelt behandling med ASO'er, eller behandling en gang om året, være nok til at "nulstille sygdomsuret" ved at blokere produktionen af huntingtinprotein længe nok til at cellerne kan rydde op i det ophobede protein. Den næste fase i denne gruppes forskning vil være at se på, hvor længe en enkelt ASO-injektion vil vare.

Dette arbejde viser også, at infusion i spinalvæsken kan være godt nok til ASO-lægemidler. Det er ikke barnemad, men er relativt ligetil i forhold til den montering af rør og pumper det kræver at få medicin direkte ind i hjernen.

Vi er også nødt til at finde ud af hvor meget ASO, der vil være nødvendigt for at give en effekt på mennesker, hvornår og hvor længe den skal gives, og vi skal være forberedt på uventede bivirkninger.

Men det ser ud som om vi har bevæget os tættere på HD genhæmningsforsøg i mennesker end vi nogensinde har været før. Og nu hvor flere forskellige grupper alle er på nippet til at køre studier, og er ivrige efter at være de første til at teste deres medicin i patienter, er det virkelig en spændende tid for genhæmning i HS.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)

ORDLISTE

Genhæmning en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

RNA det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

© HDBuzz 2011-2018. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 19. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/087>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.