

Exon skippen als potentiële therapie voor Spinocerebellaire Ataxie Type 3

Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3) is de meest voorkomende ADCA en wordt veroorzaakt door een heel specifieke fout in het DNA.

Het DNA bevat alle informatie voor alle bouwstenen die een cel nodig heeft om goed te kunnen functioneren. Deze bouwstenen heten eiwitten. De blauwdruk bestaat uit een code die is opgemaakt uit slechts 4 letters. Voor iedere bouwsteen is een recept dat uniek is, geschreven met deze 4 letters.

De oorzaak van SCA3 ligt in het stukje DNA dat de informatie bevat voor het ataxine-3 eiwit en er zijn drie letters, CAG, die bij SCA3 veel vaker achter elkaar geschreven zijn dan normaal. Het ataxine-3 eiwit met de verlengde code is schadelijk voor hersencellen en tast met name de kleine hersenen en de hersenstam aan. Over verloop van tijd leidt dit tot de evenwichts- en coördinatiestoornissen die kenmerkend zijn voor SCA3.

Aanpakken van de mutatie met antisense oligonucleotiden

Omdat SCA3 wordt veroorzaakt door alleen een fout in het ataxine-3 gen, komt deze aandoening goed in aanmerking voor gen-gerichte therapieën. Eén van deze gen-gerichte therapieën die de afgelopen decennia veel onderzocht zijn, zijn de zogenaamde antisense oligonucleotiden. Antisense oligonucleotiden zijn kunstmatig gemaakte stukjes DNA-letter code die heel specifiek het recept voor het ataxine-3 eiwit kunnen herkennen. In een recent onderzoek door het [Leids Universitair Medisch Centrum en Ionis Pharmaceuticals](#) worden de antisense oligonucleotiden gebruikt om de CAG herhaling uit het recept voor ataxine-3 gen te halen zodat het ataxine-3 eiwit minder schadelijk is. De techniek die hiervoor gebruikt werd heet “exon skippen”.

Eerste test in SCA3 muizen

De onderzoekers hebben eerst verschillende antisense oligonucleotiden getest in gekweekte huidcellen. Hierbij werd gekeken of de antisense oligonucleotiden inderdaad het CAG repeat uit het recept voor het ataxine-3 eiwit konden halen. De meest veelbelovende antisense oligonucleotide werd vervolgens getest in een muismodel voor SCA3 om zo een eerste idee te krijgen of de behandeling de schade kan verminderen die het foute ataxine-3 eiwit aanricht in de hersenen van deze muizen. Na injectie van de oligonucleotiden in de hersenen van deze muis bleek, net zoals in eerder onderzoek, dat de oligonucleotiden zich uitstekend verspreiden door de hele muizenhersenen heen en bijzonder goed worden opgenomen door hersencellen. De hersenen van de muizen werden 2½ maand na injectie van de oligonucleotiden onderzocht en de antisense oligonucleotiden bleken nog aanwezig en actief in de hersenen. In alle hersenregio's die werden onderzocht, werd vastgesteld dat het ataxine-3 eiwit inderdaad het schadelijke stukje meer bevatte.

Vermindering van toxische eiwitklontering

Met verschillende experimenten konden de onderzoekers vaststellen dat behandeling ervoor zorgde dat het toxische ataxine-3 eiwit minder klontert in de hersencellen van de muis. Omdat gedacht wordt dat deze klontering deels ten grondslag ligt aan de schadelijke effecten in hersencellen, is vermindering van dit proces een veelbelovende waarneming.

Klinische toepassing van antisense oligonucleotiden

Antisense oligonucleotiden zijn breed toepasbaar en worden daarom ook als behandeling voor andere aandoeningen onderzocht. Recentelijk zijn

door Ionis Pharmaceuticals resultaten bekend gemaakt over hun fase 2 klinische trial voor spinale musculaire atrofie (SMA). In deze studie werden kinderen via een ruggenprik behandeld met antisense oligonucleotiden om te zorgen dat ze een eiwit aan gingen maken welke normaal gesproken ontbreekt in kinderen met SMA. Behandeling met de oligonucleotiden bleek de voorgang van het SMA ziekteproces sterk af te remmen en de kinderen bleken betere spierfunctie te hebben dan onbehandelde kinderen. Daarnaast werden tijdens de 18 maanden van de klinische studie geen noemenswaardige bijwerkingen van de oligonucleotiden opgemerkt. De Amerikaanse en Europese autoriteiten hebben de oligonucleotide behandeling voor SMA op basis van deze resultaten goedgekeurd als therapie voor SMA. Op basis van deze resultaten blijken antisense oligonucleotiden dan ook erg geschikt voor toepassing bij erfelijke aandoeningen die de hersenen en het zenuwstelsel aantasten.

Met dank aan Lodewijk J.A. Toonen, Department of Human Genetics, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, the Netherlands.

*Antisense Oligonucleotide-Mediated Removal of the Polyglutamine Repeat in Spinocerebellar Ataxia Type 3 Mice, Lodewijk J.A. Toonen, Frank Rigo, Haico van Attikum, Willeke M.C. van Roon-Mom
Mol. Therapy, Vol 8, p232-242, Published Online: July 08, 2017
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtn.2017.06.019>*