Leids Universitair
Medisch Centrum

Therapie intwikkeling voor ataxia's die veroorzaakt worden door een polyglutamine expansie

Willeke van Roon-Mom

Afdeling Humane Genetica

Leids Universitair Medisch Centrum

Waar gaan we het vandaag (onder andere) over hebben?

- Wie ben ik, waarom ben ik hier
- Een klein beetje middelbare school biologie

  DNA – RNA – eiwit

Hoe kom ik in Staphorst terecht?

Ziekte van Huntington

↘

Polyglutamine aandoening

↘

Ataxia:
SCA1, SCA3, SCA7

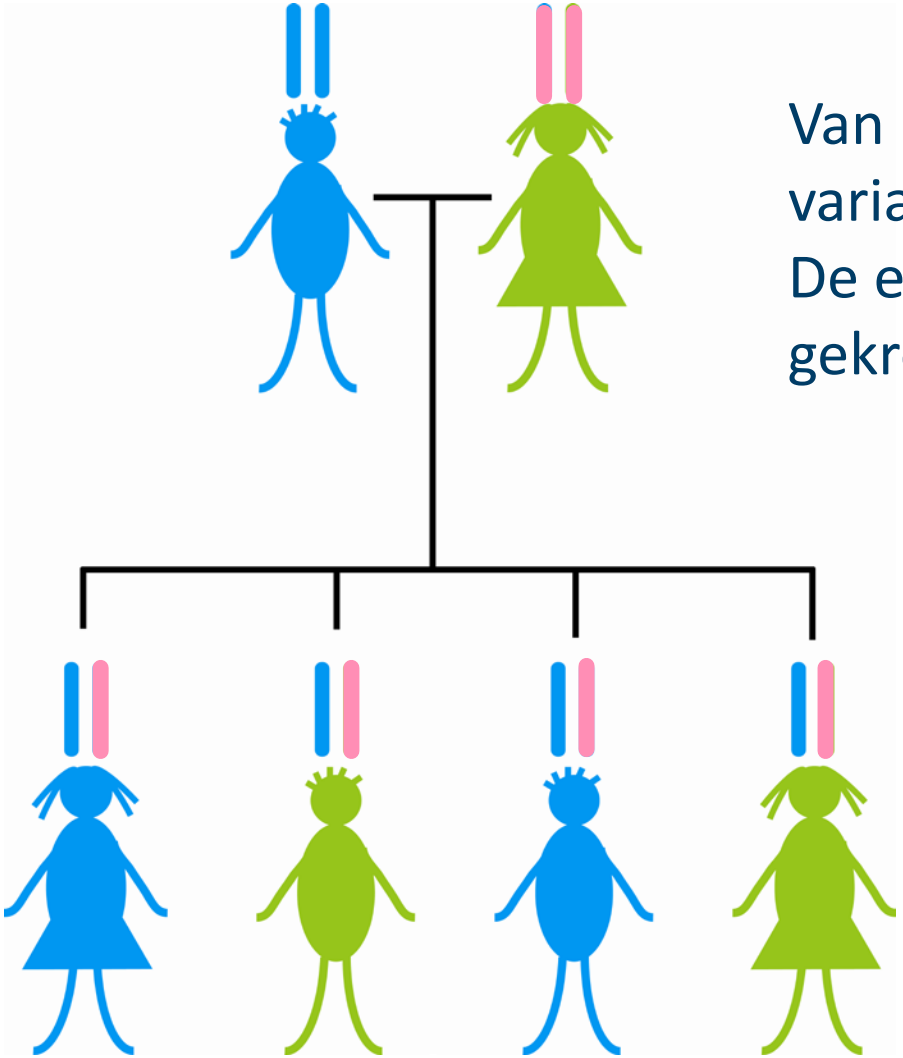
Polyglutamine aandoeningen

Disorder	Locus	Protein	Norm. allele	Disease Allele	Predicted protein size
Huntington's disease	4p16.3	Huntingtin	6-38	36-121	348 kDa
Spinocerebellar ataxia type 1	6p23	Ataxin-1	6-44	40-81	87 kDa
Spinocerebellar ataxia type 2	12q24	Ataxin-2	15-29	35-59	140-150 kDa
Spinocerebellar ataxia type 3	14q32	Ataxin-3	12-41	55-84	48 kDa
Spinocerebellar ataxia type 6	19p13	$Alpha_{1A}$ Ca^{+} channel	4-17	20-30	280 kDa
Spinocerebellar ataxia type 7	3p14	Ataxin-7	4-35	37-220	96 kDa
Spinocerebellar ataxia type 17	6q27	TBP	25-42	45-63	42 kDa

Genen en eiwitten

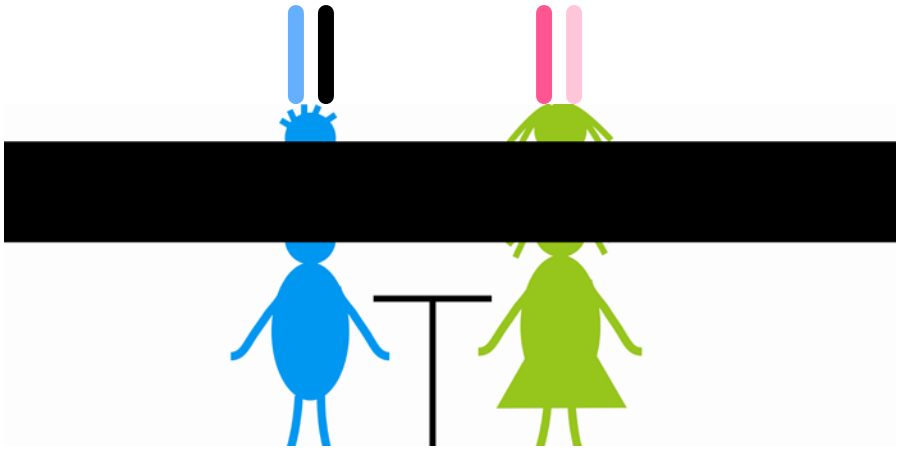
- Eiwitten zijn de bouwstenen van ons lichaam
- Genen in het DNA bevatten de blauwdruk voor de eiwitten
- Fout in een gen → fout in een eiwit
- Genen hebben een volume knop
- Ze staan alleen aan in weefsel waar het eiwit nodig is
- De polyglutamine eiwitten hebben een functie in de hersenen
- Fout in een polyglutamine eiwit → hersenproblemen

Genen en erfelijkheid



Van ieder gen heb je twee varianten.
De een heb je van je vader gekregen, de ander van je moeder

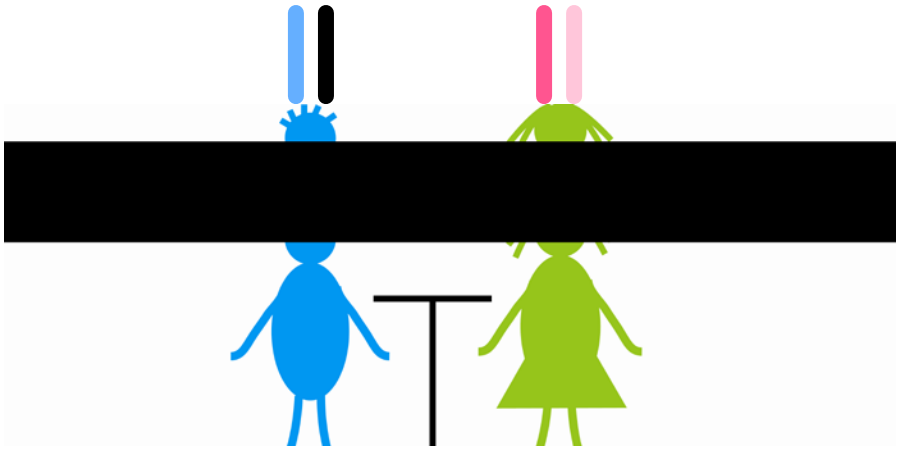
Dominante erfelijke aandoeningen

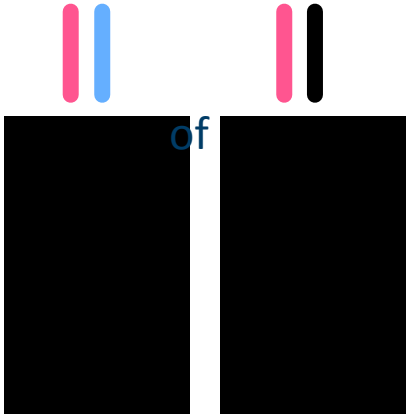


Autosomaal dominant;

Als één van de ouders een fout in een gen heeft, heeft ieder kind 50% kans dit foute gen te erven

Dominante erfelijke aandoeningen

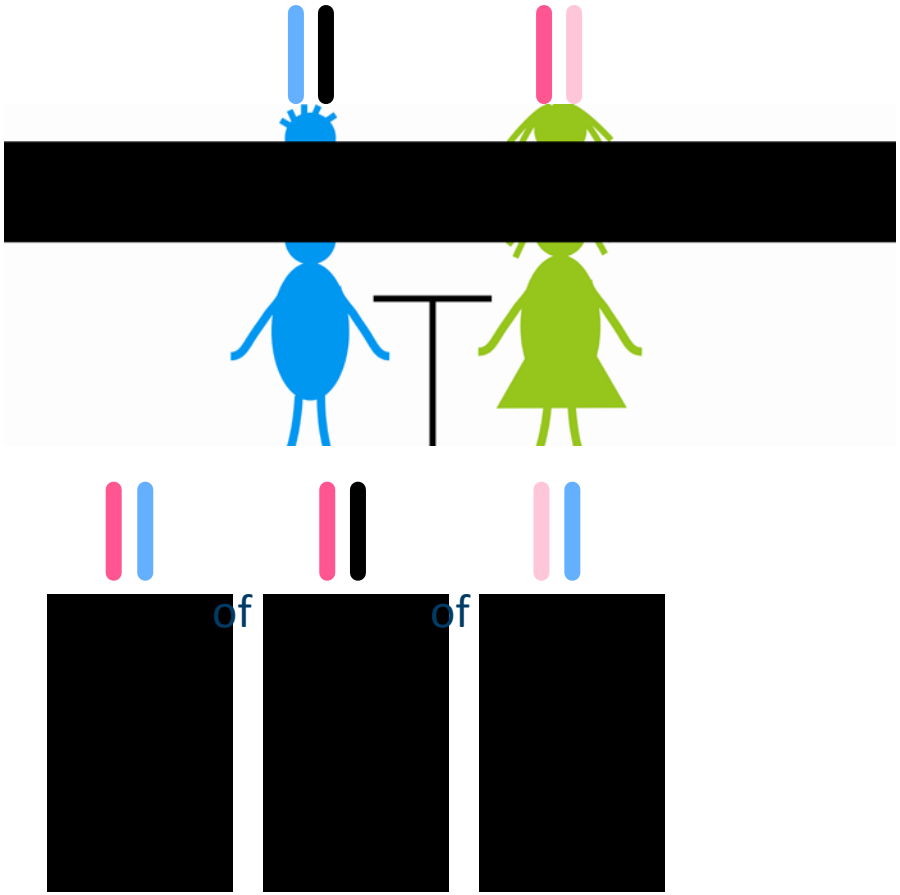




Autosomaal dominant;

Als één van de ouders een fout in een gen heeft, heeft ieder kind 50% kans dit foute gen te erven

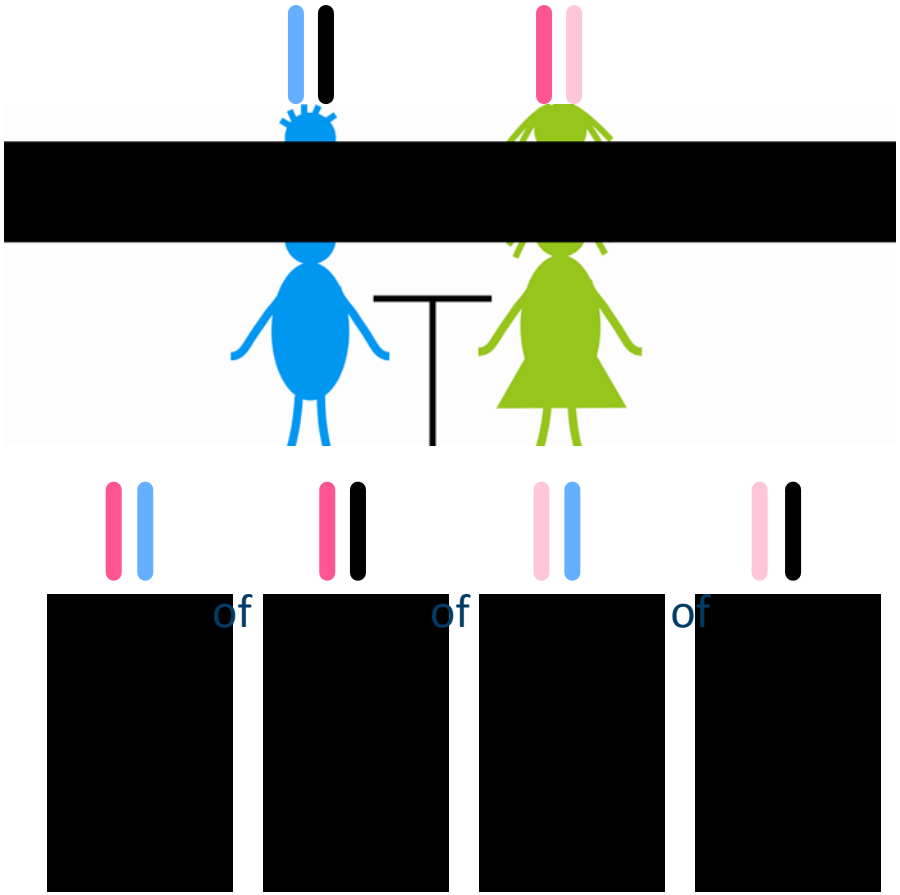
Dominante erfelijke aandoeningen



Autosomaal dominant;

Als één van de ouders een fout in een gen heeft, heeft ieder kind 50% kans dit foute gen te erven

Dominante erfelijke aandoeningen

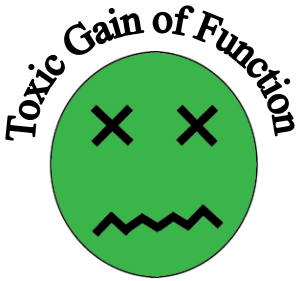


Autosomaal dominant;

Als één van de ouders een fout in een gen heeft, heeft ieder kind 50% kans dit foute gen te erven

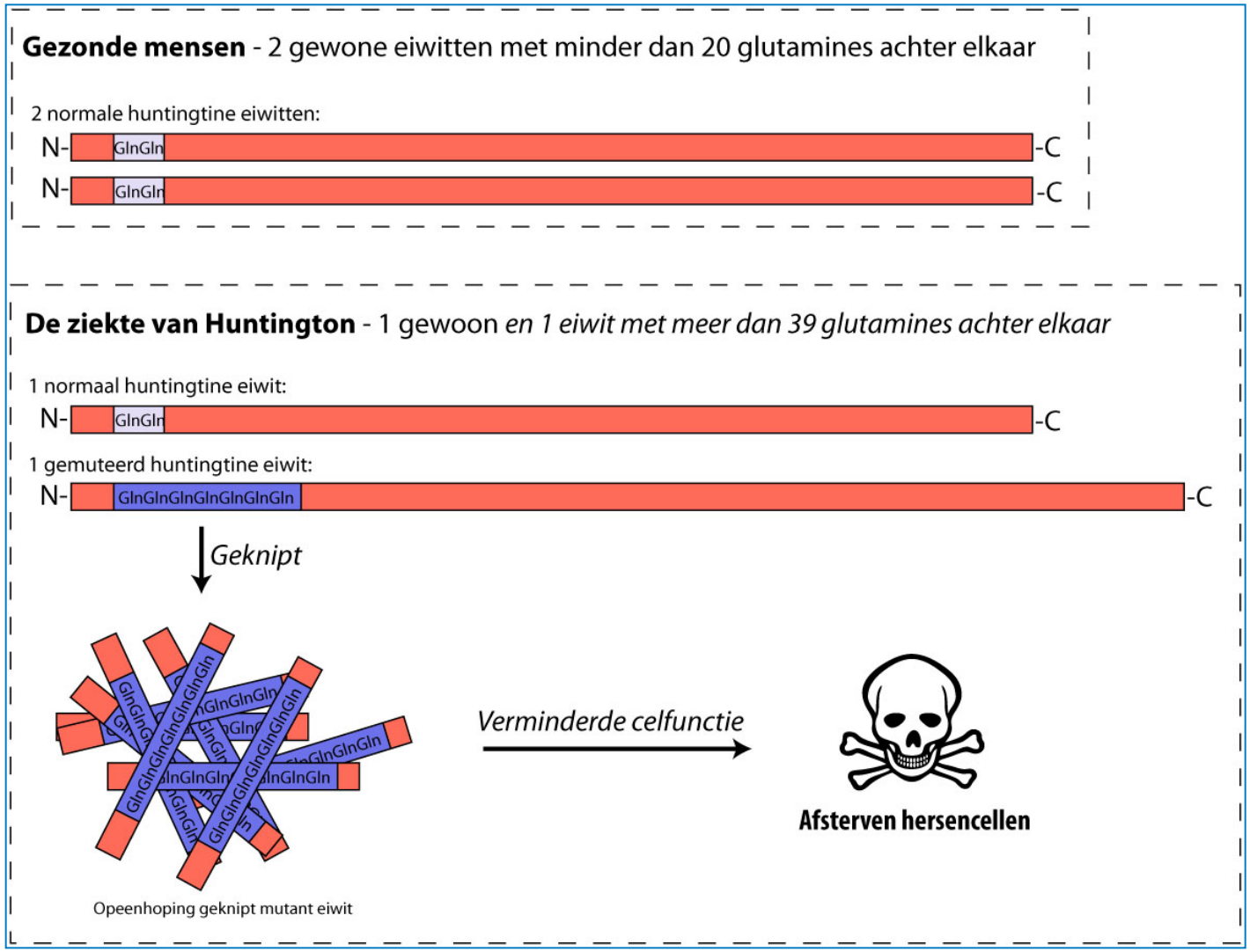
Polyglutamine aandoeningen

Normaal eiwit → → Niet ziek

Fout eiwit → 

? ? ? → Symptomen

Opeenhoping fout polyglutamine eiwit



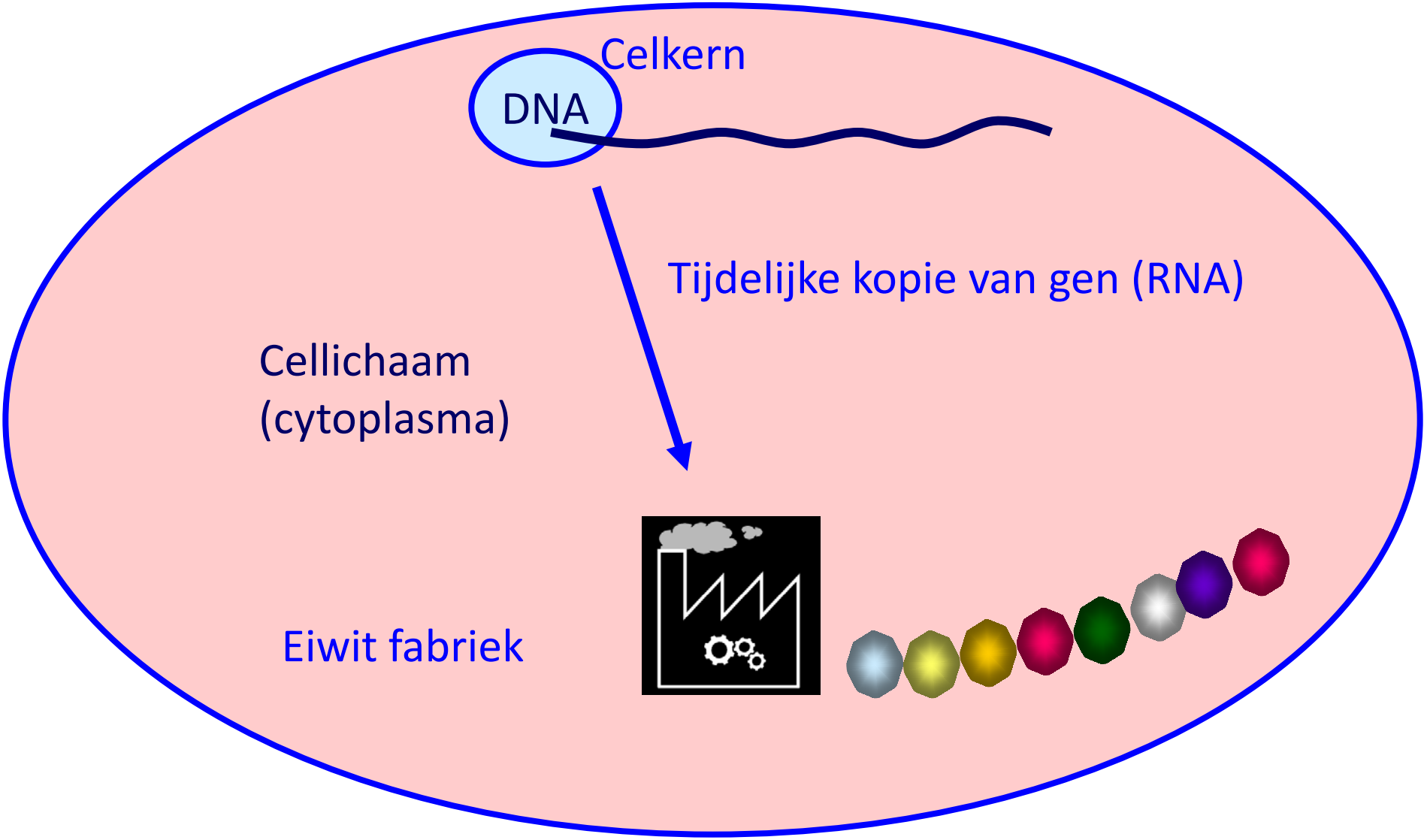
Wat willen we doen voor polyglutamine aandoeningen?

Minder schadelijk eiwit

óf

Het eiwit minder schadelijk amen

Van gen naar eiwit – voor normale mensen



DNA - RNA

Blauwdruk – DNA

4 letter code

C G A T

Twee strengen

Boodschapper – RNA

4 letter code

C G A U

Een enkele streng

Van blauwdruk naar boodschapper naar eiwit

DNA: TGGATATTATTGGAAAAGGAG

Van blauwdruk naar boodschapper naar eiwit

Baseparen:
DNA:C, G, A, T
RNA: C, G, A, U

```
      TGGATATTATTGGAAAAGGAG
      ↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓↓
RNA:  UGGAUAUUAUUGGAAAAGGAG
```

Van blauwdruk naar boodschapper naar eiwit

RNA: UGGAUAUUAUUGGAAAAGGAG

UGG AUA UUA UUG GAA AAG GAG

Van blauwdruk naar boodschapper naar eiwit

RNA:	UGG	AUA	UUA	UUG	GAA	AAG	GAG
Eiwit:	W	I	L	L	E	K	E

Even herhalen ……..

Blauwdruk, DNA code: C G A T

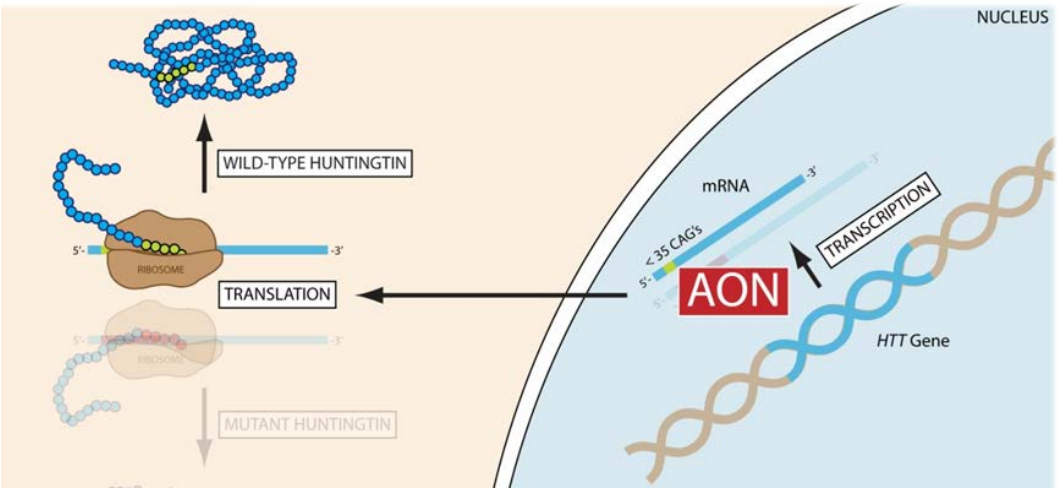
Boodschap molecuul, RNA code: C G A U

Eiwit bestaat uit aminozuren

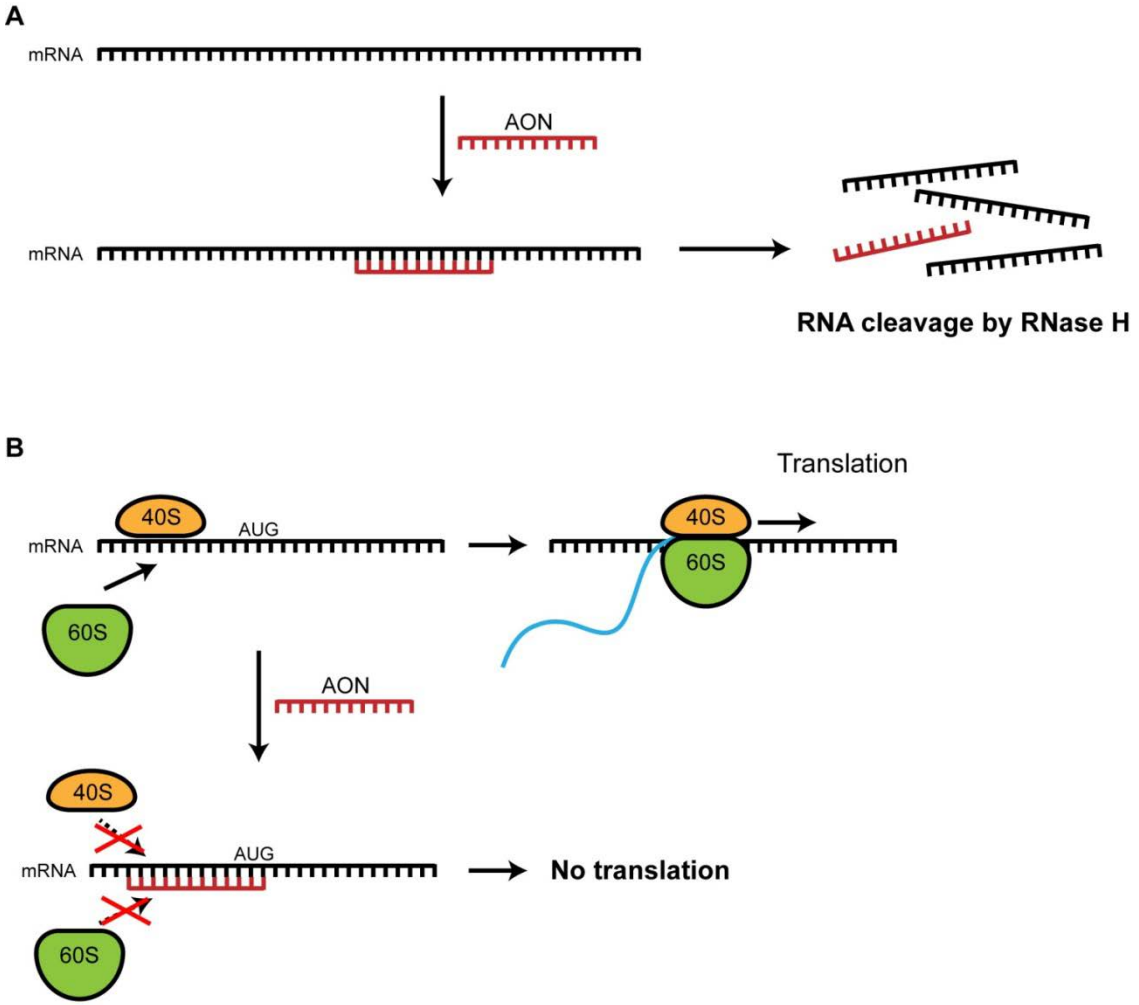
Ieder aminozuur heeft zijn eigen drie letter code in DNA en RNA

Wat is RNAi?

Defenitie van Wikipedia:
RNAi is een proces dat plaatsvindt in levende cellen en daarmee de activiteit van genen regelt



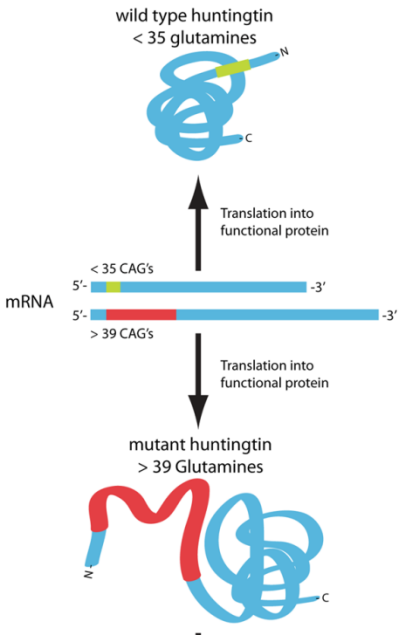
AON of ASO – Antisense Oligonucleotide



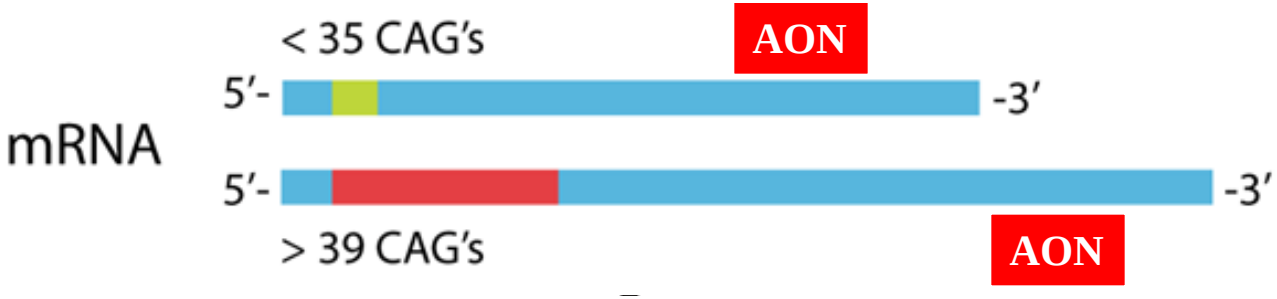
Vele wegen leiden naar Rome

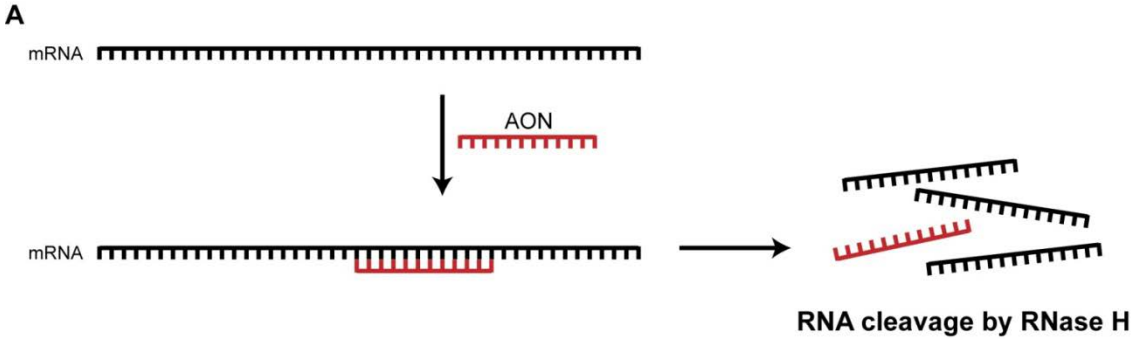
Niet allel specifiek – zowel het gewone eiwit als het schadelijke eiwit worden verminderd

Allel specifiek – alleen het schadelijke eiwit wordt verminderd



Niet allel-specifieke AONs





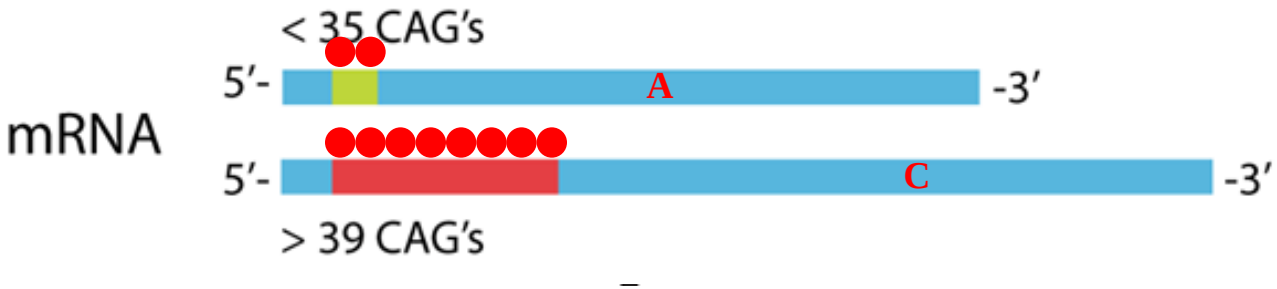
Wel allel-specifieke AONs

Dit is moeilijk, hoe maak je onderscheid??????????????

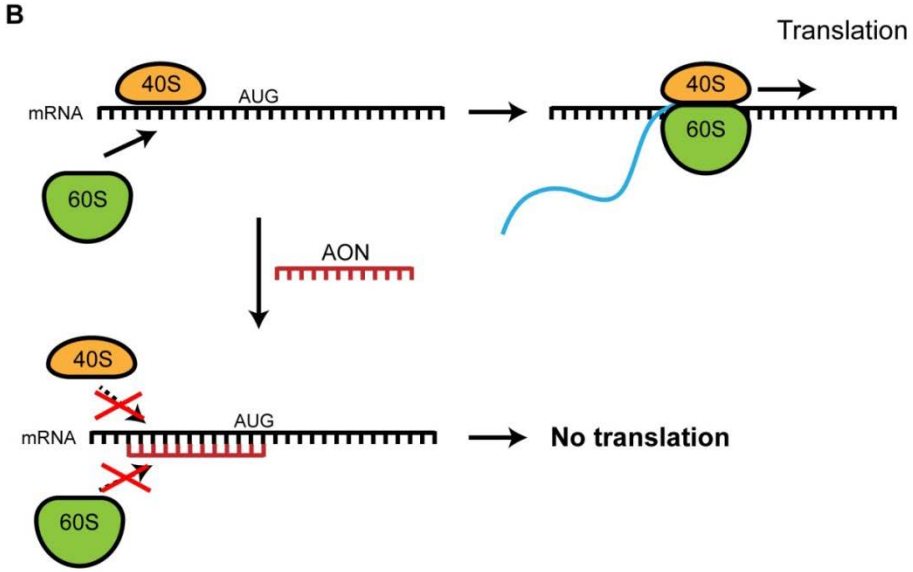
Schadelijk eiwitten en gewone eiwitten zijn eigenlijk hetzelfde

Schadelijk eiwit heeft alleen een beetje meer van hetzelfde

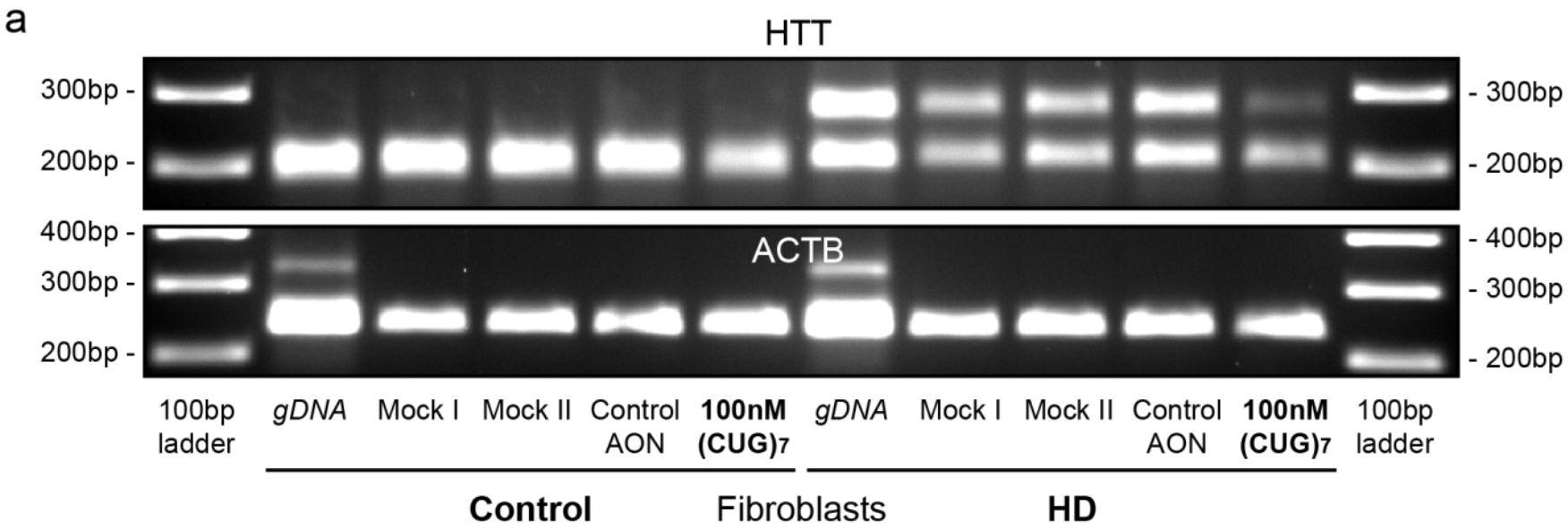
AONs die aan de CAGs binden

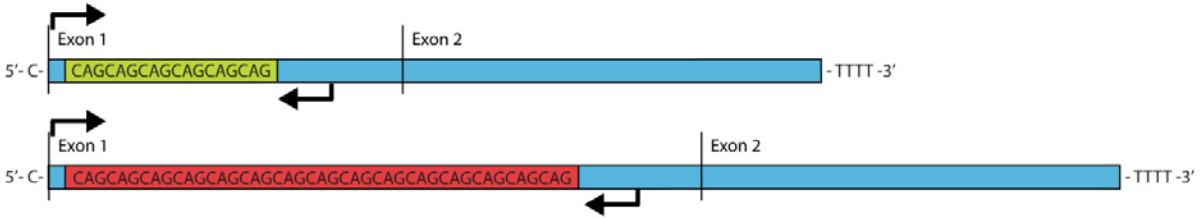


AON



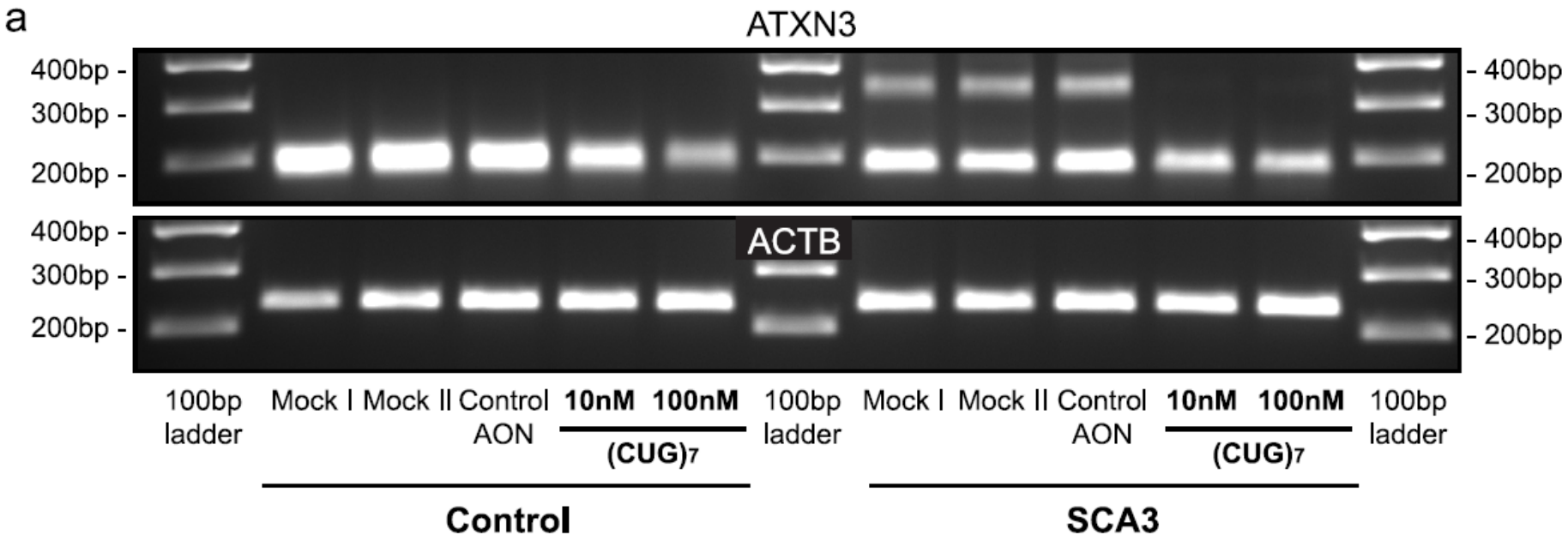
AONs die aan de CAGs binden





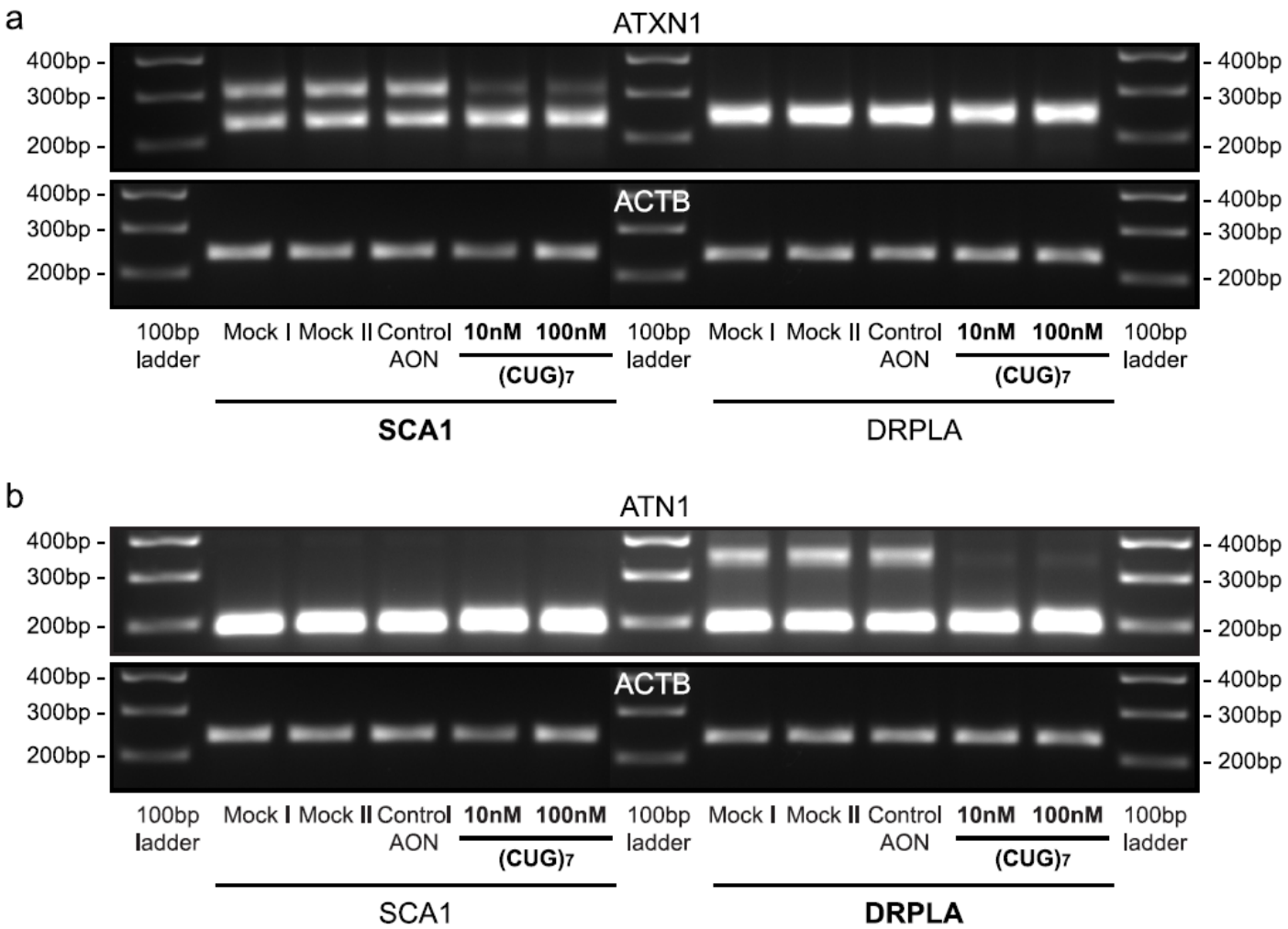
Evers *et al.*, 2011, PLoS One

(CUG)7 geschikt voor alle polyQ aandoeningen



(CUG)7 geschikt voor alle polyQ aandoeningen

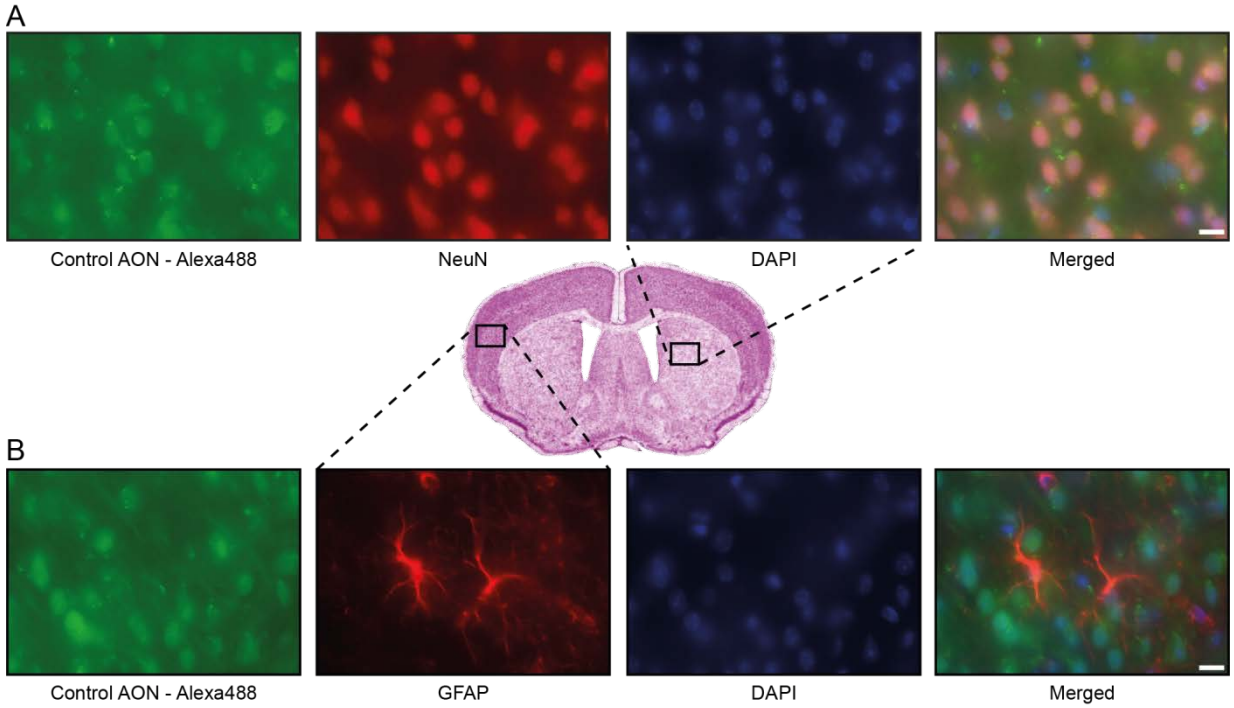
Targeting of CAG-Expanded Transcripts



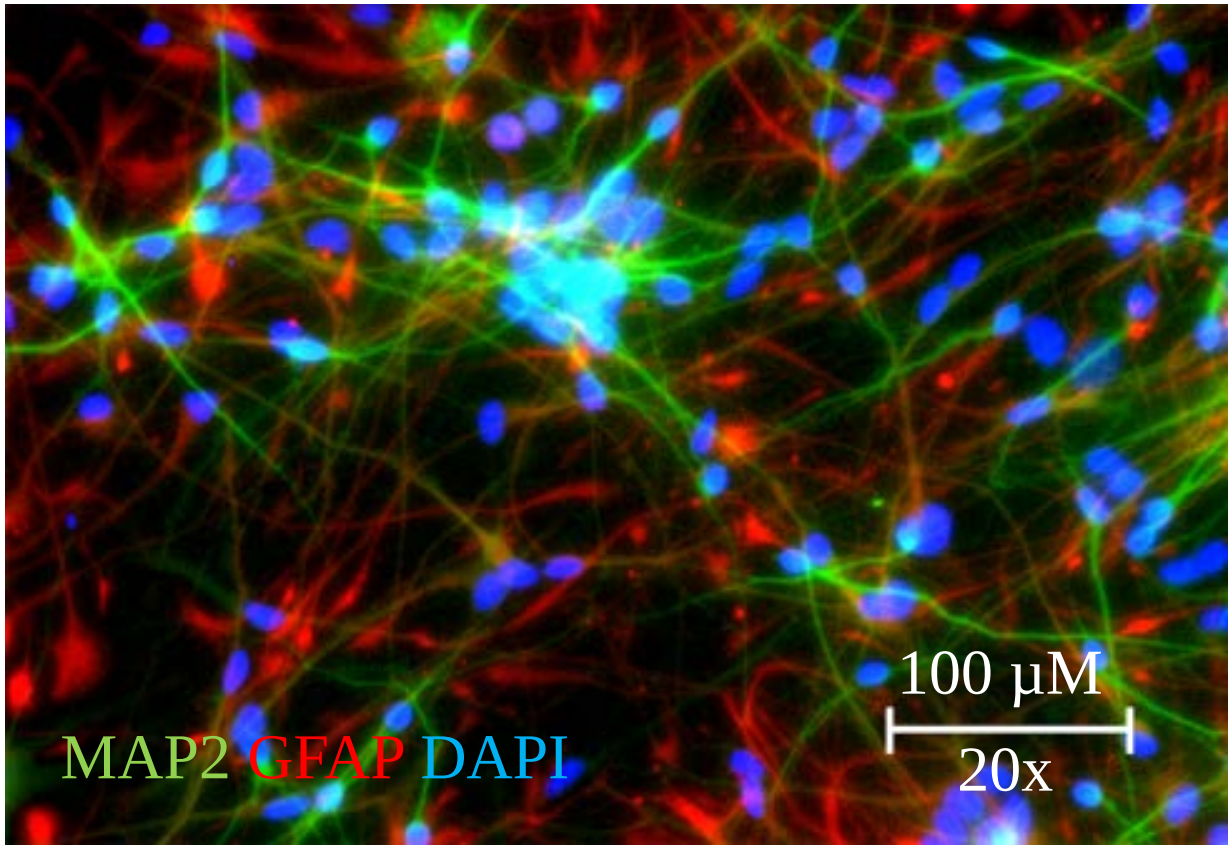
Hoe bereiken de AONs de plaats van bestemming?

Hersenen worden beschermd door de bloedhersenbarriere

Als AONs eenmaal in de hersenen zijn worden ze spontaan door alle cellen opgenomen



Een muis is geen mens



Tijdschema: Van ontdekking tot medicijn

0 jaar: Ontdekking in het laboratorium

1-4 jaar: Werking achterhalen en toxiciteit *in vitro*

5-6 jaar: Werking achterhalen en toxiciteit *in vivo* (bijv muis model)

7-10 jaar: Klinische proeven:

- Fase I: dosisbepaling op gezonde vrijwilligers
- Fase II: doeltreffendheid bepalen kleine groep patiënten
- Fase III: grote schaal patiënten

11-13 jaar: - Economische studies/ administratieve zaken

14-20 jaar: - Medicijn met octrooi op de markt

Vragen

- Hoe gaat het verder na de onderzoeken?
- Hebben de resultaten van de onderzoeken van SCA3 en SCA1 ook effect voor andere SCA types?
- Zijn de resultaten iets voor de toekomst of kunnen huidige patiënten er ook nog voordeel van hebben?
- Zou de eventuele werking preventief zijn of ook herstellend?
- Hoe zijn jullie gekomen aan het materiaal voor onderzoek van de patiënten van SCA3 en dus straks van SCA1.

ACKNOWLEDGEMENTS

polyQ Research Group LUMC:
Willeke van Roon-Mom
Barry Pepers
Lodewijk Toonen
Eleni Mina
Linda van der Graaf
Maurice Overzier
Liza Kok
Anastassia Blatter

Former members:
Menno Schut
Melvin Evers

Human Genetics LUMC:
Annemieke Aartsma-Rus
Gert-Jan van Ommen
Peter-Bram 't Hoen
Johan den Dunnen
Silvère van der Maarel

AZM:
Yasin Temel
Ali Jahanshahianvar
João Casaca Carreira

Biomarin NL:
Nicole Datson

Ionis Pharmaceuticals:
Frank Rigo

Galapagos:
David Fischer
Melek Atalar

ProQR:
Gerard Platenburg
Thomas Vlaam

University of Auckland:
Richard Faull
Henry Waldvogel

Dutch Huntington Disease Research Network:
Eric Reits
Harry Kampinga
Yasin Temel

Hersenstichting Nederland
Brugling fonds
Ataxia UK Caring today, researching for tomorrow
ZonMw
NeuroOmics
azM
SCADCA
Human Genetics Leiden
AFMTÉLÉTHON CURE THROUGH INNOVATION
Centre for Biomedical Genetics
CENTRE FOR Medical Systems Biology