

## RNA-therapie: de toekomst van de geneeskunde

RNA-, gen- en celtherapie zijn zogenaamde genetics medicijnen. Deze innovatieve therapieën behandelen de oorzaak van ziektes die veroorzaakt worden door:

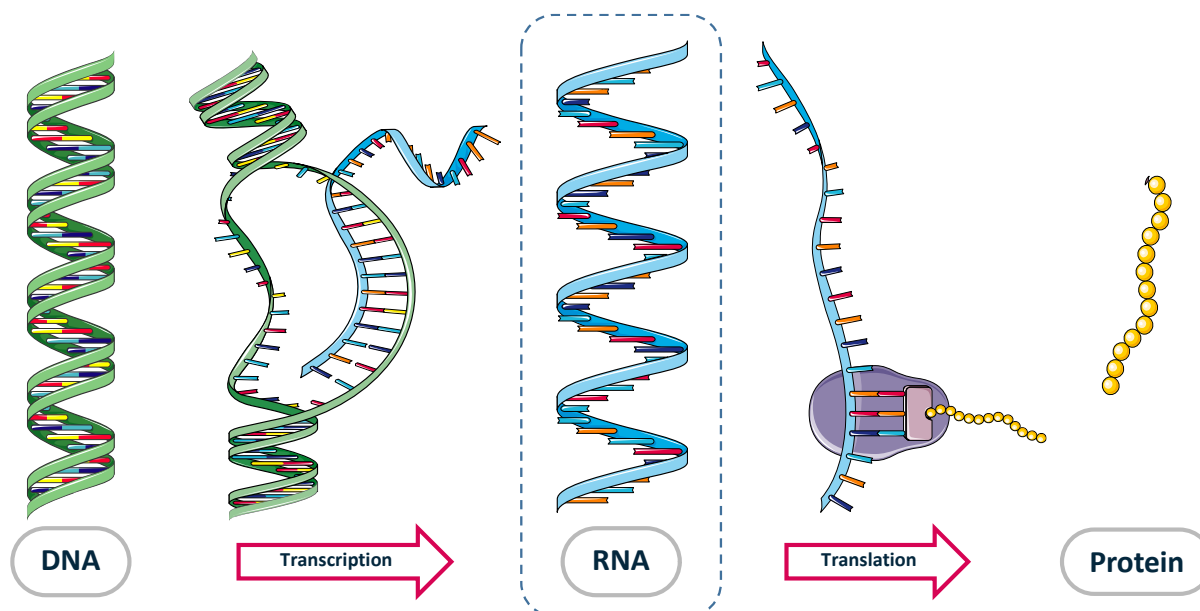
- mutaties die vanaf de geboorte in de genen zitten of,
- mutaties door factoren zoals de zon, luchtvervuiling, alcohol, etc.

Traditionele medicijnen kunnen soms wel de symptomen van deze ziektes behandelen, maar niet de oorzaak wegnemen. Genetics medicijnen kunnen dat wel. Met de komst van deze medicijnen kunnen we niet alleen betere geneesmiddelen maken maar ook behandelingen ontwikkelen voor ziektes waar nog geen medicijn voor beschikbaar is. Er zijn al circa 90 geneesmiddelen op basis van deze technologieën op de markt, onder andere voor de behandeling van bepaalde vormen van ALS en kanker, maar ook voor hemofilie en cardiovasculaire ziektes.

In dit artikel beschrijven we de werking van RNA-therapie, de sterke en zwakke punten en geven we voorbeelden van medicijnen die momenteel op de markt zijn. We sluiten af met een overzicht van de toekomstige ontwikkelingen.

### Wat is de functie van DNA en RNA?

Het DNA in onze cellen bepaalt elk kenmerk van de mens. Lengte, kleur van de ogen, botstructuur, snelheid van de stofwisseling enz. Bovendien bepaalt het DNA welke soorten en hoeveelheid eiwitten een cel op een bepaald moment moet aanmaken om het lichaam goed te laten functioneren. Eiwitten zijn verantwoordelijk voor bijna elke functie die in ons lichaam wordt uitgevoerd.



Figuur 1. Van DNA via RNA naar eiwit: illustratie van de transcriptie en vertaling

RNA (ribonucleïnezuur) geeft instructies vanuit het DNA door aan het mechanisme dat verantwoordelijk is voor het maken van eiwitten in onze cellen. DNA en RNA bestaan uit verschillende bouwstenen. Belangrijkste verschil is dat RNA maar één streng heeft in plaats van twee.

Daardoor is de genetische code in RNA toegankelijker en gemakkelijker te vertalen voor de cel. De bovenstaande afbeelding is een weergave van dit proces.

### Zo kan RNA ziektes genezen

Als het DNA fouten bevat, vanaf de geboorte of door een of meer mutaties tijdens het leven, kunnen de hierboven beschreven processen niet-functionele of schadelijke eiwitten produceren. Daardoor kunnen ziektes ontstaan. Decennialang kon de medische wetenschap alleen de symptomen beheersen van een zeer beperkt aantal genetische aandoeningen. Met RNA-therapieën kunnen we er nu steeds meer echt genezen.

RNA wordt telkens opnieuw gevormd in de cellen. Om een blijvend effect te hebben, moeten RNA-medicijnen daarom herhaaldelijk toegediend worden, bijvoorbeeld eenmaal per kwartaal. Voordeel daarvan is dat wanneer er bijwerkingen zouden zijn, deze veelal verdwijnen zodra met de therapie gestopt wordt. Dit in tegenstelling tot gentherapie. Daarover kunt u alles lezen in betreffende artikel.

### 4 vormen van RNA-therapie

Er zijn 4 verschillende vormen van RNA-therapie. Elk daarvan heeft zijn eigen toepassingsgebied en voor- en nadelen. Ze bieden veelbelovende mogelijkheden voor de behandeling van verschillende ziekten, variërend van genetische aandoeningen tot infectieziekten en kanker. Er vinden voortdurend nieuwe ontwikkelingen plaats.

1. RNA Interference (RNAi). Dit zorgt voor het **afbreken** van het specifieke RNA dat verantwoordelijk is voor de productie van een 'fout' eiwit dat een ziekte veroorzaakt. Een voorbeeld hiervan is Onpattro, dat door Aescap portfoliobedrijf Alnylam Pharmaceuticals is ontwikkeld voor de behandeling van polyneuropathie. Een beschadiging van de perifere zenuwen door erfelijke opstapeling van defecte eiwitten die zorgt voor zwakte, gevoelloosheid en pijn in de armen en benen. Alnylam heeft in de zomer van 2022 met succes ook een laatste fase onderzoek afgerond voor Onpattro voor de behandeling van hart- en vaatziekten veroorzaakt door ophoping van een defect eiwit. Dit wordt op dit moment door de FDA beoordeeld.
2. Antisense Oligonucleotide (AON's). Hierbij wordt een medicijn gebruikt dat zich **bindt** aan het slecht werkende RNA en dat **inactieveert**. Een voorbeeld hiervan is Spinraza van Aescap portfoliobedrijf Ionis. Het wordt gebruikt voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA). Dat is een genetische spierziekte die zonder gebruik van het geneesmiddel ervoor zorgt dat patiënten vaak niet ouder worden dan twee jaar.
3. mRNA: geeft instructies aan cellen om **eiwitten te produceren** die anders niet in ons lichaam zouden worden geproduceerd. mRNA is natuurlijk bekend van de Covid-19-vaccins ontwikkeld door BioNTech en Moderna.
4. ADAR. Deze therapie bevindt zich nog in een vroeg stadium van ontwikkeling en wordt door Aescap portfoliobedrijf ProQR toegepast. Het is een technologie die het **lichaamseigen herstelmechanisme** gebruikt om het RNA te repareren. [Dit \(engelstalige\) filmpje geeft meer uitleg over ADAR](#)

### Voor- en nadelen van RNA-therapie

Door niet alleen de symptomen te behandelen, maar de oorzaak van de ziekte weg te nemen, kunnen patiënten genezen. Dat is het belangrijkste voordeel. Daarnaast is RNA-therapie een manier om specifieke fouten te repareren en niet het gehele gen.

Natuurlijk zitten er ook nadelen aan RNA-therapie. Ons immuunsysteem is erop ingesteld om genetisch materiaal dat niet van onszelf is aan te vallen en te verwijderen. Daardoor is het een uitdaging om de RNA-medicijnen de beoogde cellen te laten bereiken zonder dat ze vernietigd worden.

### **De toekomst: van zeldzame naar veel voorkomende ziekten**

De eerste RNA-medicijnen behandelden voornamelijk zeldzame, genetisch goed gekarakteriseerde ziekten. Inmiddels is duidelijk dat het potentieel niet beperkt is tot deze ziekten. Leqvio bijvoorbeeld, een RNAi-medicijn van portefeuillebedrijf Novartis, verlaagt het LDL-cholesterol en kan dus door miljoenen mensen gebruikt worden.

Daarnaast wordt er hard gewerkt aan de ontwikkeling van RNA-vaccins die de immuniteit kunnen versterken om kanker te behandelen. Kanker is altijd het gevolg van mutaties in onze genen die zijn aangeboren of spontaan in de loop van ons leven ontstaan door bijvoorbeeld alcohol, roken, chemicaliën etc. Aescap portefeuillebedrijven Moderna in samenwerking met de leider in kankergeneesmiddelen Merck & Co. toonden goede onderzoeksresultaten van een mRNA-vaccin voor de behandeling van melanoom (een gevaarlijke vorm van huidkanker) bij patiënten bij wie de primaire tumor was verwijderd. De combinatie van beide geneesmiddelen verlaagt zowel het risico op recidive of overlijden met 49% als ook het risico op uitzaaiingen of overlijden met 62%, dit ten opzichte van het gebruik van enkel Mercks' medicijn Keytruda.

Het aantal patiënten dat met RNA-technologie kan worden behandeld zal alleen maar toenemen. Door voortdurende innovatie en verdere investeringen in de ondernemingen die deze geneesmiddelen ontwikkelen gaat deze technologie een nog grotere positieve impact krijgen op de levens van veel patiënten en de gezondheidszorg transformeren.