



Update over lopende onderzoeken in het lab naar de ziekte van Pompe

Auteur: Liesbeth Mentink, diagnosewerkgroep Congenitale en metabole spierziekten

Op de bijeenkomst voor de ziekte van Pompe op 1 oktober in Zoetermeer gaf dr. Gerben Schaaf een presentatie over verschillende onderzoeken naar de ziekte van Pompe. Hier volgt een verslag. Aan bod komen: lentivirale gentherapie, therapie op basis van antisense oligonucleotiden en een verbeterde methode voor het testen van therapie met een 'spier op een chip'.

Lentivirale gentherapie

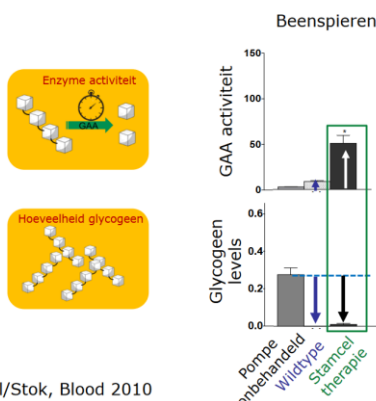
De lentivirale gentherapie wordt door het Erasmus MC ontwikkeld. De behandeling is eenmalig, waarbij een gezonde kopie van het GAA-gen in beenmergstemcellen van een Pompe-patiënt worden gezet met hulp van het lentivirus. Op deze manier wordt de erfelijke fout die Pompe veroorzaakt, gecorrigeerd. Dit alles gebeurt buiten het lichaam, waarna de gecorrigeerde stamcellen teruggeplaatst worden.

De behandeling is onafhankelijk van de soort mutatie die iemand heeft en is in principe geschikt voor alle Pompe-patiënten. Maar in eerste instantie is die bedoeld voor kinderen met de klassiek infantiele vorm. De reden hiervoor is dat de huidige medicatie, de enzymvervangende therapie Myozyme, niet in de hersenen komt. Hierdoor ontstaat er bij de kinderen opeenstapeling van glycogeen in de hersenen, die tot gevolg kan hebben dat zij een cognitieve achterstand oplopen. Een muismodel heeft laten zien dat de lentivirale therapie zowel in de hart- en skeletspieren als de hersenen terechtkomt. Mogelijk zijn met deze therapie dus ook de cognitieve klachten aan te pakken.

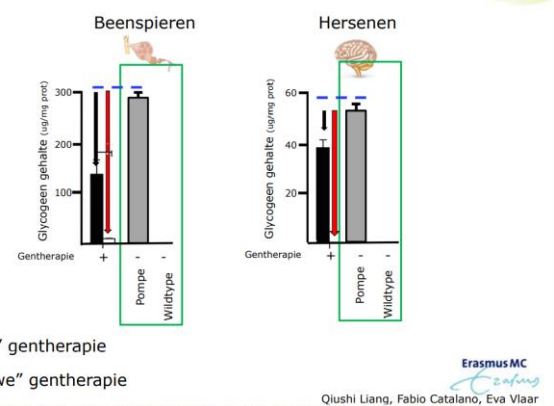
Elke behandeling brengt naast mogelijke voordelen ook risico's met zich mee. Het belangrijkste is dat het corrigeren van het gen geen vervelende afwijkingen mag geven in de cellen. Dat is de reden dat de correctie buiten het lichaam plaatsvindt, waar de onderzoeker de situatie kan controleren. Het virus zelf is veilig en dient slechts als 'postbode' die het materiaal afgeeft. Bij andere ziekten is deze techniek inmiddels goedgekeurd voor gebruik bij patiënten.

Bij het muismodel zorgt de therapie voor een enorme activiteit van het enzym alfa-glucosidase en heel weinig glycogeen. Er werd echter een hele hoge dosis gebruikt, die niet geschikt is voor mensen. Er was dan ook een betere versie nodig, die ook in lagere dosis effect heeft en dus actiever de 'post aflevert'. Door een soort anker te bevestigen aan het lentivirus werkt de nieuwe gentherapie beter dan de oude versie. Uit een hardlooptest is gebleken dat de spierfunctie ook verbeterde: met gentherapie behandelde Pompe-muizen liepen ongeveer net zo ver als muizen zonder genafwijking.

Gentherapie resulteert in toename van GAA activiteit en verlaging van glycogeen niveaus



De verbeterde gentherapie werkt nog beter!



Om dit werk en vervolgonderzoek te doen, is er heel veel geld nodig. Veel subsidies zijn hiervoor al binnengehaald. Het Erasmus MC werkt nauw samen met het LUMC; uit beide centra is een groot aantal onderzoekers betrokken. En ook niet de minste: Frank Staal en Arjan Lankester, die in Nederland een vergelijkbare therapie voor het eerst hebben toegepast bij een patiënt met een afwijking in het afweersysteem.

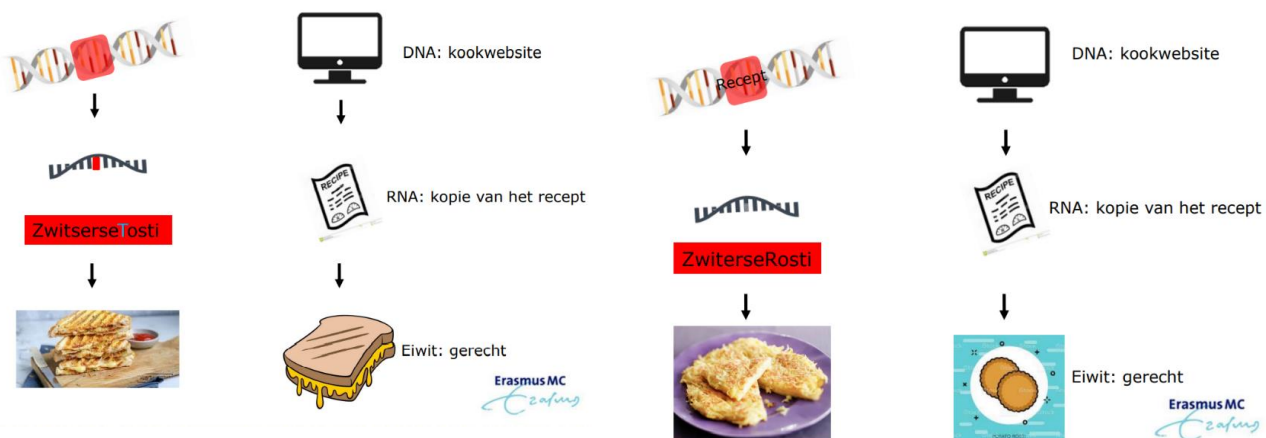
Er wordt de komende tijd gekeken hoe men dit lentivirus zo kan produceren dat het geschikt is voor gebruik bij patiënten. Daarvoor is het extra belangrijk dat er geen vervuiling in het middel komt: alle labbenodigdheden moeten heel schoon en steriel zijn. Het doel is het middel – als het zover komt - met een eerlijke en transparante prijs op de markt te gaan zetten, door zelf een “spin-off”-bedrijf op te zetten dat de therapie kan produceren. Dit alles met groepen van binnen de universiteit, dus zonder de farmaceutische industrie. Het is lastig te voorspellen hoe lang het duurt voordat een dergelijk middel beschikbaar komt, maar het gaat minimaal om een aantal jaar of meer.

RNA-therapie m.b.v. antisense oligonucleotiden (AON's)

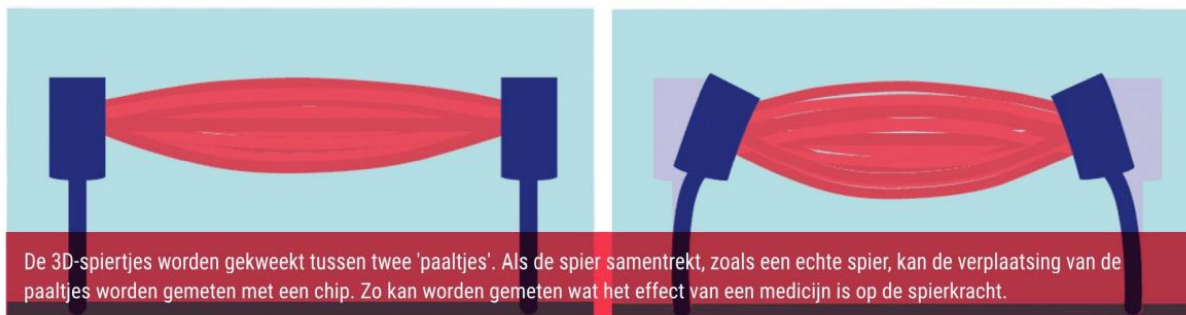
Om nog even het geheugen op te frissen eerst een korte uitleg over DNA en RNA. Dit werd in de presentatie mooi beeldend uitgelegd. Stel het DNA voor als een online kookboek met allerlei recepten. Het eiwit is hierbij dan het uiteindelijke gerecht. Dan is het RNA één uitgeprint recept. Een verandering in het DNA zorgt voor een verandering in het recept en soms ook het gerecht (zie de afbeelding onderaan deze pagina).

Bij de ziekte van Pompe is er een fout in het DNA, die een verandering teweegbrengt in de kopie: het RNA. De strategie is om met AON's die via het bloed worden toegediend, de RNA-moleculen in de cellen te repareren. Deze therapie hoeft waarschijnlijk minder vaak gegeven te worden dan ERT, bv. één keer per maand of één keer per paar maanden, maar moet wel gedurende het gehele leven gebruikt worden. Verder is deze therapie alleen geschikt voor Pompe-patiënten met een specifiek gendefect dat onder de patiënten erg vaak voorkomt. In het laboratorium zijn AON's ontwikkeld die de fout vrijwel volledig kunnen herstellen. Er wordt nu gewerkt aan het geschikt maken voor gebruik door patiënten: probleem is nog dat deze AON's niet goed worden opgenomen in het spierweefsel waar ze hun werk moeten doen. Met subsidie van het Prinses Beatrix Spierfonds wordt hier naar gekeken samen met onderzoekers van de Universiteit Utrecht. Een chemisch bioloog is het al aardig gelukt om door chemische synthese van eerste modules die gekoppeld zijn aan de AON's de opname in de spieren te bevorderen. Op dit moment zijn de onderzoekers deze nieuwe AON's aan het testen in de spiermodellen (zie hierna voor de modellen).

Mocht de therapie ooit voor mensen beschikbaar komen, is het van belang dat deze tijdig wordt ingezet, zodat er bij een patiënt niet al te veel spierschade is. In de toekomst hopen de onderzoekers ook de spierregeneratieactiviteit aan te kunnen spreken. Daarmee kan niet alleen schade worden voorkomen, maar in combinatie met therapie ook worden hersteld.



‘Spier op een chip’



Beeld: Prinses Beatrix Spierfonds

Door huidweefsel af te nemen van individuele patiënten kunnen 3D-spieren (minispiertjes) gemaakt worden. In samenwerking met het bedrijf Optics11 is de 'Cuore' ontwikkeld. Dit is een apparaat om gekweekte minispiertjes langdurig te trainen en de spierkracht te meten. Cuore betekent in het Italiaans 'hart'. De naam is gekozen omdat het apparaat ook gebruikt kan worden voor hartspiertjes. Het apparaat bevat een 'smartlid', dit is een soort deksel waarin elektronica zit om de krachten van spiertjes te kunnen meten en die past op een standaard kweekplaat. Het voordeel van de Cuore is dat de spiertjes op elk moment kunnen worden gestimuleerd om samen te trekken. Ook kan op elk gewenst moment de spierkracht worden gemeten zonder dat de spier daarvoor uit de incubator gehaald hoeft te worden. Dit kan voor meerdere spiertjes tegelijkertijd. Dat kan omdat de Cuore gebruikmaakt van optische vezels om de krachten te meten, terwijl normaal gesproken er een video gemaakt moet worden van elke spier die achteraf moet worden geanalyseerd. Het 3D-spiermodel wordt gebruikt voor het bestuderen van menselijke spieren (van mensen met Pompe) en het testen van nieuwe therapieën. Op deze minispieren kan dan een therapie op individueel niveau getest worden.

Met Europese onderzoekers wordt samengewerkt en worden de minispieren ook gebruikt voor onderzoek bij andere spierziekten, zoals Duchenne, SMA en ALS.

Dit verslag is gecontroleerd door dr. Pim Pijnappel