



Verslag webconferentie IBM 21 september 2024

Auteur: Ad Bolks

Op 21 september 2024 verzorgde dr. Umesh Badrising, neuroloog verbonden aan het LUMC, een presentatie voor de webconferentie IBM. Dr. Badrising is medisch adviseur van de diagnosewerkgroep myositis. Aan bod kwamen de belangrijkste IBM-issues, besproken in Pittsburgh USA tijdens de GCOM 2024.

De GCOM is een wereldwijde conferentie van neurologen, reumatologen, revalidatie artsen, onderzoekers, kortom allerlei specialisten die werkzaam zijn op het gebied van myositis. In deze presentatie melden wij wat op IBM-gebied is besproken.

Huidige stand van zaken

Professor Merrilee Needham uit Australië toonde een tijdlijn waarin de ontwikkeling van de kennis op IBM-gebied werd uitgelegd. In 1978 is IBM voor het eerst beschreven als een aparte ziekte binnen polymyositis. Vervolgens is nader beschreven wat er binnen het spierbiopt voorkomt. Onder meer de CD8+ T-cel die de spiercellen kan aanvallen en stapelende eiwitten. In 2016 werd ontdekt dat sommige T-cellen, hoewel ze niet meer delen, niet opgeruimd worden, maar lang kunnen blijven bestaan en negatieve effecten kunnen hebben.

IBM is een spectrumziekte. Daardoor kan het zijn dat de diagnose verandert in de tijd. Bepaalde verschijnselen kunnen vroeger of later optreden. Zo kan er, wanneer alleen maar ontstekingen worden gevonden, gedacht worden dat het om polymyositis gaat. Later kan blijken dat het toch IBM is.

Het ziekteproces bij IBM

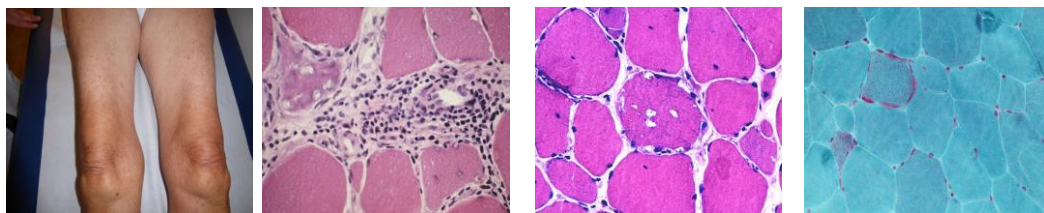
Het ziekteproces bij IBM is een enorme puzzel, omdat er veel processen tegelijkertijd plaatsvinden. Je hebt een op holgeslagen immuunsysteem dat de spiervezel aanvalt. Een stoornis in de eiwitmachinerie (stapeling van eiwitten). Daarnaast een stoornis in de energiehuishouding van de cel (de mitochondrien). Ook spelen normale verouderingsprocessen mee, waarbij het veranderende immuunsysteem en afname van mitochondrieën ook een rol spelen. Als laatste hebben we de genetica. Je kunt genetisch meer gevoelig zijn voor het ontwikkelen van een auto-immuunziekte.

Het ziekteproces bij IBM is een enorme puzzel, omdat er veel processen tegelijkertijd plaatsvinden

Al met al een heel complex gebeuren, waarbij aan de ene kant de eiwitafbraak niet goed verloopt. En aan de andere kant de cellen niet goed in staat zijn zichzelf op te heffen. Dat veroorzaakt dan eiwitstapeling, wat weer leidt tot verminderde celenergie en celstress. Ten slotte tot het niet goed functioneren van de spier.

Eén van de onderwerpen op de GCOM ging over het eiwit TDP-43. Dit eiwit zorgt ervoor dat het kopiëren van het DNA naar het RNA correct verloopt. Wanneer dit eiwit niet goed functioneert ontstaan er per ongeluk fouten in RNA. Bij 84% van de IBM-patiënten zien wij deze fouten. Herstel van de TDP-43 functie is mogelijk een genezende behandeling voor IBM.

Aangrijpingspunten voor behandeling bij IBM



Behandeling
atrofie

Bimagrumab
Oxandrolone
Oefening

Behandeling
ontsteking

Prednison
MTX/IVIG
Sirolimus/ABC-008

Behandeling
eiwit
stapeling

Arimoclomol
Sirolimus
Amyloid
vaccinatie?

Behandeling
energie
metabolisme

CoEQ10
Oefening

Behandeling IBM

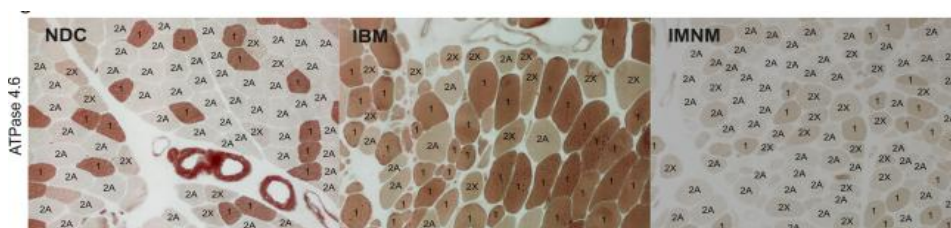
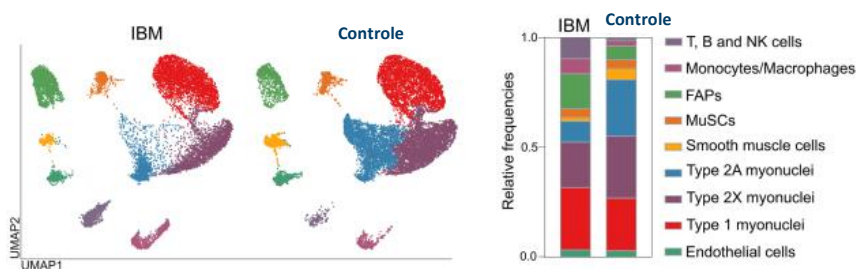
De behandeling van IBM kan zich richten op 4 terreinen:

1. **Behandelen atrofie** (de afname van spieren): trials met Bimagrumab en Oxandrolone hadden onvoldoende resultaat. Daarnaast wordt oefening aanbevolen om spieren zolang mogelijk is conditie te houden.
2. **Behandelen ontsteking**: de nu lopende trials met Sirolimus en Ulviprubart (ABC-008) zijn hier voorbeelden van.
3. **Behandelen eiwitstapeling**: de trial met Arimoclomol gaf onvoldoende resultaat. De trial met Sirolimus loopt nog. Amyloid vaccinaties, zoals toegepast bij Alzheimer, zou in de toekomst een mogelijkheid kunnen zijn.
4. **Behandelen energie-metabolisme** (omzetten stofwisseling naar energie): kan door oefening verbeteren. Er lopen ook studies met CoEnzymQ10.

Barrières bij ontwikkeling van therapieën

- **Gebrek aan dier en cel-/weefselmodellen**: het is niet zo gemakkelijk om IBM na te bootsen voor proeven. Er worden wel menselijke spierbiopten opgedeeld en in muizen getransplanteerd. Een dergelijk model is niet ideaal vanwege afstotingsverschijnselen.
- **Gebrek aan biomarkers**.
- **Gebrek aan gedetailleerd begrip van het ziekteproces**. IBM is een complexe ziekte, die we nog onvoldoende kunnen doorgronden. Maar met nieuwe technieken komen wij steeds verder. Zo'n techniek is bijvoorbeeld 'Spatial Transcriptomics'. Hierbij kan in een kern van de spiercel worden gekeken. Welke genen zijn in het RNA aangezet voor het produceren van eiwitten? Door gegevens van IBM-patienten te clusteren en te vergelijken met die van controle-personen krijg je een aardig beeld van de verschillen. In onderstaande foto is duidelijk te zien dat bij de IBM-groep veel wit zit in het blauwe cluster (type 2A spiervezels). Deze spiervezels zorgen ervoor dat de spieren redelijk snelle acties kunnen ontplooiën; zowel wat betreft snelheid en kracht, maar ook uithoudingsvermogen en sparen van zuurstof. Bij IBM ontbreken veel van deze spiervezels. Dit verklaart mogelijk het gebrek aan kracht en uithoudingsvermogen. Interessant voor verder onderzoek. Waarom ontbreken deze juist deze spiervezels bij IBM?

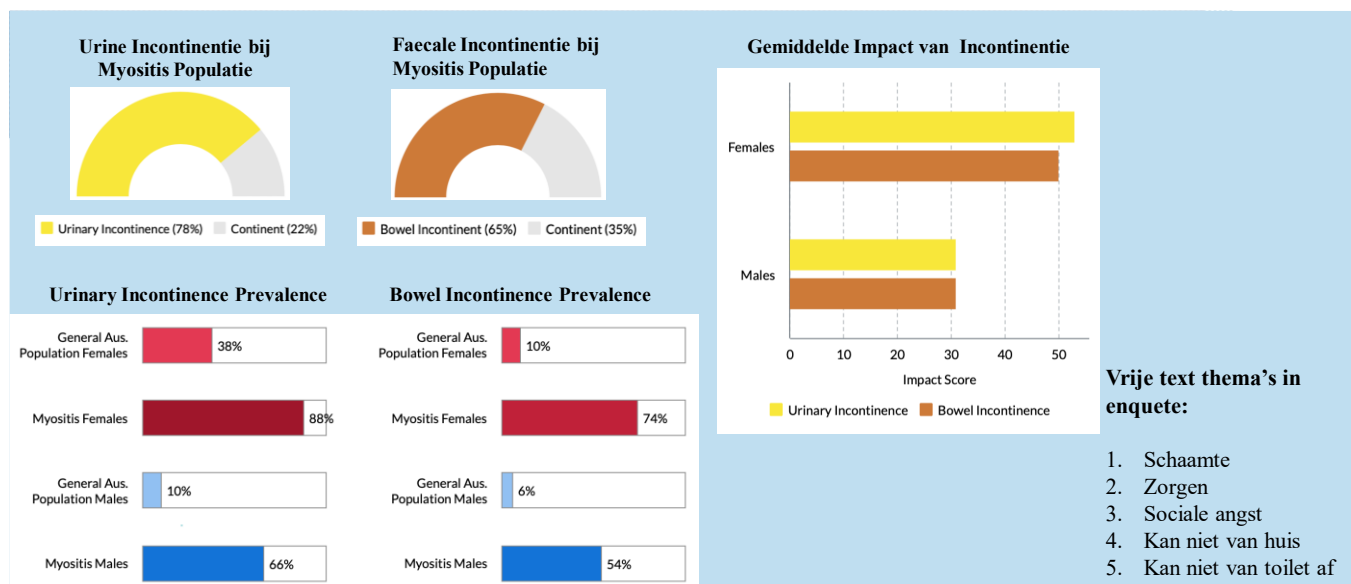
Spatial transcriptomics



<https://doi.org/10.1007/s00401-023-02637-2>

IBM en incontinentie

De Australische delegatie toonde op de GCOM een poster met de uitkomsten van een enquête over incontinentie bij myositispatiënten. Hieruit bleek dat bij myositispatiënten zowel urine-incontinentie als darmincontinentie bijna 2x zoveel voorkomt bij vrouwen dan bij mannen. Bovendien dat beide vormen van incontinentie beduidend meer voorkomen bij IBM dan bij andere myositisvormen.



Vrouwen met myositis hebben 2x meer kans op urine-incontinentie en 6,5x meer kans op darmincontinentie.
Mannen met myositis hebben 5,5x meer kans op urine-incontinentie en 8x meer kans op darmincontinentie.

67 % van de deelnemers had nog nooit hulp gezocht...

Poster GCOM G. Glenister et al.

Vergeleken met de totale bevolking, hebben vrouwen met myositis 2x meer kans op urineincontinentie en 6,5x meer kans op darmincontinentie. Mannen met myositis hebben 5,5x kans op urineincontinentie en 8x meer kans op darmincontinentie.

67% van de deelnemers aan de enquête hadden nog nooit hulp gezocht voor dit probleem. Problemen als gevolg van de incontinentie voor de deelnemers waren:

- schaamte,
- zorgen,
- sociale angst,
- en niet van huis durven gaan.