

---

## Ziekte van Pompe

# Ruggelings stap vooruit

Een nieuwe behandeling van de ziekte van Pompe lijkt een stap dichterbij gekomen. Dat blijkt uit twee recente publicaties.

**Z**e verschenen onlangs ruggelings - *back to back*, heet dat - in hetzelfde nummer van *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. Dat een onderzoeksgroep gelijktijdig twee artikelen in één wetenschappelijk tijdschrift publiceert, zie je niet zoveel. De club van dr. Pim Pijnappel kreeg het voor elkaar.

Niet zonder trots legt hij ze naast elkaar. De titels bevatten cryptische begrippen als 'antisense oligonucleotides' en 'splicing'. Complexe materie. "Het is ook veel werk geweest", erkent Pijnappel, die leiding geeft aan een onderzoeksgroep die zoekt naar een effectieve behandeling van de ziekte van Pompe.

### **Knippen en plakken**

In de artikelen - promotieonderzoeker Erik van der Wal en postdoctoraal onderzoeker Atze Bergsma zijn de eerste auteurs - rapporteren de Erasmus MC'ers over een methode waarmee het mankement dat aan de ziekte van Pompe ten grondslag ligt mogelijk gerepareerd kan worden. Bovendien brachten zij aan het licht *hoe* die reparatie tot stand komt. Om de studie te kunnen begrijpen, is enige basiskennis van de moleculaire biologie noodzakelijk. Pijnappel doceert: "DNA in onze cellen bevat de recepten voor allerlei eiwitten die het lichaam nodig heeft om te kunnen functioneren. Die recepten zijn opgeslagen in codes. Een mutatie, een fout in de genetische code, leidt ertoe dat genen niet of niet goed worden 'afgelezen'. Er wordt dan geen of een verkeerd

eiwit geproduceerd. Bij de ziekte van Pompe leidt zo'n mutatie tot onvoldoende vorming van een eiwit dat glycogeen omzet in glucose." Het wordt nog ingewikkelder: "De productie van een eiwit verloopt niet rechtstreeks, maar met een tussenstap. Van het DNA wordt eerst een kopie gevormd: RNA. Dat RNA brengt een afschrift van de code naar de onderdelen van de cel waar eiwitten worden gemaakt. Maar eerst moet dat RNA worden aangepast: speciale enzymen knippen er onbruikbare stukken uit en plakken de bruikbare stukken aan elkaar. Dat proces heet 'splicing', letterlijk: ►

### *Wat is de ziekte van Pompe?*

De ziekte van Pompe is een zeldzame erfelijke spierziekte. Bij een op de 40.000 pasgeborenen komt deze voor. De aandoening kent ernstige en minder ernstige vormen. Onbehandelde baby's met de ziekte van Pompe overlijden in het eerste levensjaar ten gevolge van een vergroot hart en spierzwakte, in het bijzonder van de spieren die bij de ademhaling betrokken zijn. De baby's zijn slap: zogenoemde *floppy baby's*. Bij de mildere vorm, die voorkomt bij oudere kinderen en volwassenen, zal de patiënt zonder behandeling in een rolstoel belanden.

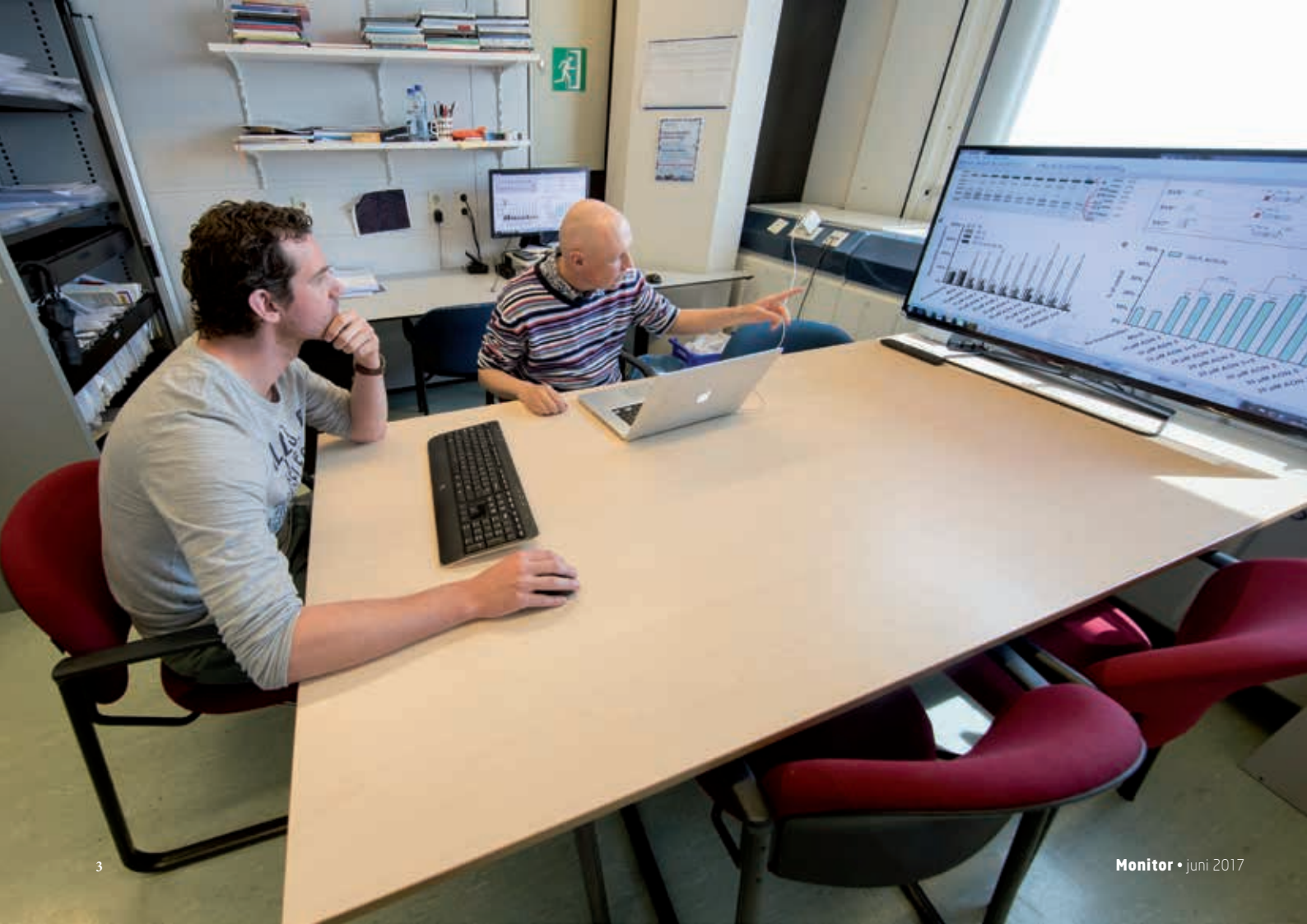
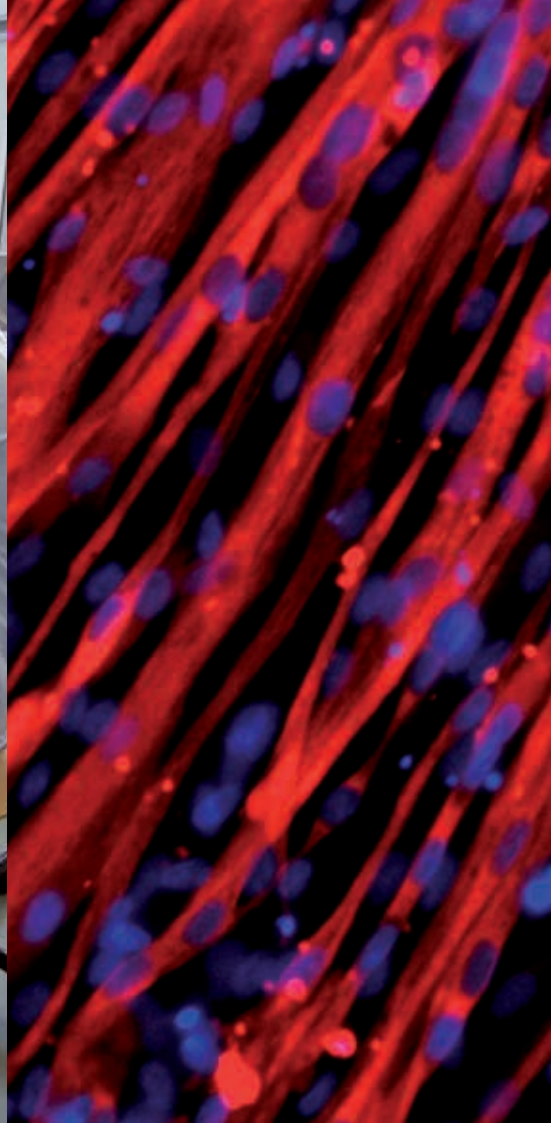
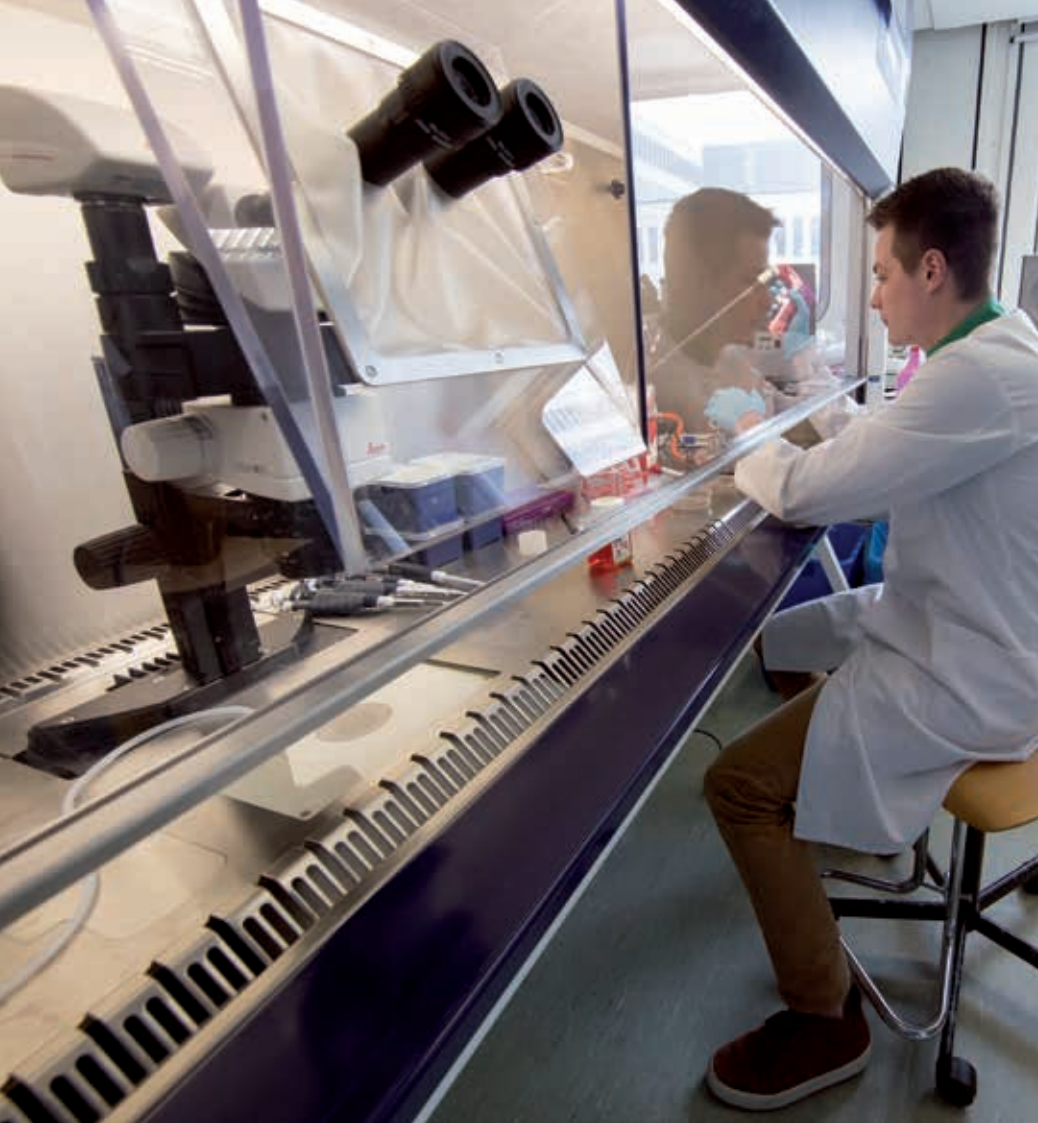
### **Geen afbraak**

De symptomen van de ziekte van Pompe worden veroorzaakt door een fout in een gen waarin de informatie ligt opgeslagen om het enzym zure -glucosidase te produceren. Dit enzym zorgt voor de omzetting van glycogeen in glucose, de brandstof voor de spieren. De genetische fout in het DNA leidt tot een tekort aan het enzym. Het gevolg: glycogeen wordt onvoldoende afgebroken en stapelt zich op in de lysosomen, kleine blaasjes in de cellen. Daardoor raken de spieren ernstig beschadigd.

---

*'We kunnen de fout bij RNA-splitsing corrigeren'*







splitsen. Dat 'splicen' is essentieel. Gebeurt het niet netjes, dan verandert de genetische code van het RNA. Het gevolg? Er wordt een onbruikbaar eiwit gevormd, of er wordt zelfs helemaal geen eiwit geproduceerd. Bij de patiënten met de ziekte van Pompe gaat het 'splicen' soms goed, maar meestal niet. Dat resulteert in te weinig eiwit."

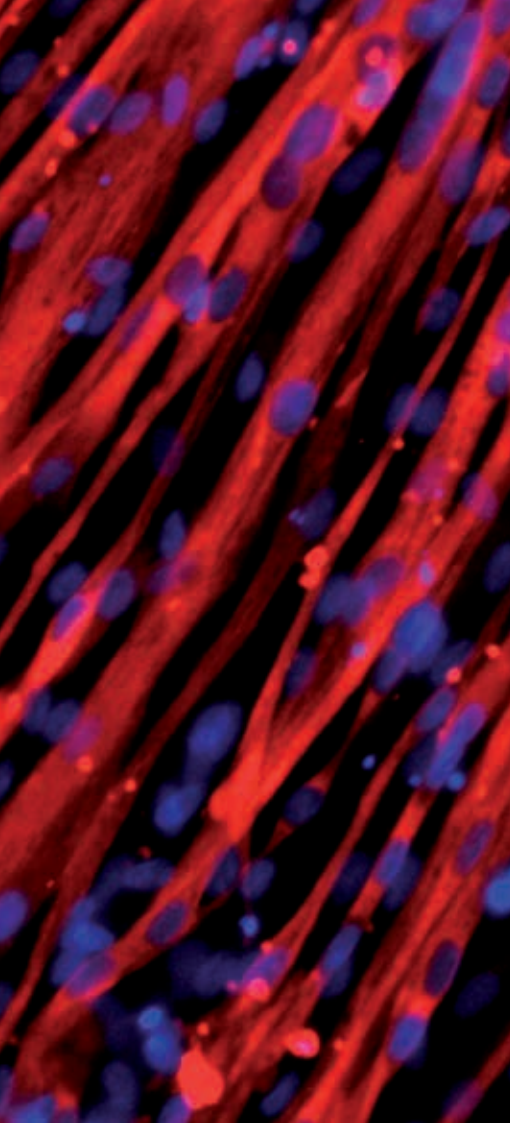
#### **Patiënt in een bakje**

Omdat de ziekte van Pompe een spierziekte is, zijn de onderzoekers vanzelfsprekend vooral geïnteresseerd in spiercellen, maar hoe kom je daaraan? Pijnappel: "Het is belastend voor de patiënt om die uit een spier weg te nemen. In plaats daarvan zijn we uitgegaan van huidcellen. Die zijn een stuk eenvoudiger te verzamelen." Ze namen een biopt, een klein stukje huid weg. In een kweekbakje werden die huidcellen

omgevormd tot stamcellen. Dat zijn cellen die kunnen uitgroeien tot allerlei celtypen: bijvoorbeeld vetcellen, levercellen, niercellen of spiercellen. "Het is extreem moeilijk om stamcellen zo te kweken dat ze skeletspiercellen worden, maar het is ons gelukt", vertelt Pijnappel. "In feite konden we vanaf dat moment beschikken over 'een patiënt in een bakje': de gekweekte spiercellen vertonen immers dezelfde afwijkingen als de spiercellen in het lichaam van de patiënt. Ze zijn dus heel geschikt om onderzoek te doen en nieuwe therapieën te testen."

#### **Relevant**

De onderzoekers van het Erasmus MC richtten hun experimenten op de meest voorkomende mutatie bij de ziekte van Pompe. In vaktaal: c.-32-13T>G. Door die mutatie gaat er bij die patiënten iets mis met de 'splicing' van het ▶



RNA en wordt er geen eiwit gevormd. “Binnen de westerse samenleving komt deze variant voor bij 98 procent van alle volwassenen met de ziekte van Pompe. Bij kinderen ligt de frequente op zo’n 60 procent. Onze bevindingen zijn dus voor heel veel patiënten relevant”, zegt Pijnappel.

Rond de mutatie zijn er gebieden die dat ‘splicen’ reguleren. Sommige gebieden werken stimulerend, andere remmend. Pijnappel: “Hoe dat precies zit is niet eenvoudig vast te stellen. Het is een complex samenspel van RNA en eiwitten. Sinds 2012 wordt er wereldwijd geëxperimenteerd met antisense oligonucleotiden, kortweg oligo’s. Dat zijn kleine moleculen die ingrijpen op specifieke plaatsen op het RNA. Bindt zo’n molecuul op een gebiedje waar de ‘splicing’ wordt gestimuleerd, dan heeft dat een remmend effect op de ‘splicing’. Bindt het op een remmende plek, dan werkt het juist stimulerend.”

### Vervolg

De onderzoekers testten een paar honderd oligo’s en ontdekten op die manier de meest effectieve plek om in te grijpen. Pijnappel: “Met bepaalde oligo’s konden we de ‘splicing’ voor een deel corrigeren en zo de productie van het enzym in de gekweekte spiercellen van patiënten drastisch verbeteren.”

Die ontdekking is volstrekt nieuw en van groot belang voor patiënten met de ziekte van

Pompe. Pijnappel denkt dat hun bevindingen meer implicaties hebben: “Ook bij andere ziekten, zoals de spierziekten Duchenne en musculaire dystrofie, zal de ‘splicing’ op een vergelijkbare manier verstoord zijn en kunnen oligo’s worden toegepast om de fouten te corrigeren.”

Wat is de vervolgstap in het onderzoek?

Pijnappel: “We hebben aangetoond dat onze aanpak werkt in gekweekte spiercellen, maar werkt hij ook in een compleet organisme? We gaan eerst kijken of onze aanpak ook aanslaat bij een muis met de ziekte van Pompe. Als dat lukt, zijn we weer een stap dichterbij de behandeling van patiënten.”

Gaat dat snel gebeuren?

Pijnappel is voorzichtig optimistisch: “Er moet nog wel een en ander gebeuren voordat we zover zijn. De grootste uitdaging? De oligo’s moeten in het bloed of onder de huid worden geïnjecteerd, maar hoe krijgen we ze de spiercellen van de patiënt in? Momenteel werken we hard aan methoden die dat proces kunnen stimuleren. Bij andere spierziekten, zoals Duchenne en musculaire dystrofie, zijn wereldwijd geweldige vorderingen gemaakt. Bij muizen met die spierziekten leidde injectie met oligo’s in de bloedbaan tot volledig herstel van de ‘splicing’ in de spieren.”

