

Nieuwe hoop voor behandeling zeldzame hersenziektes

GENTHERAPIE Aangeboren hersenafwijkingen kunnen in de toekomst mogelijk (deels) hersteld worden met gentherapie. Bij het angelmansyndroom wordt op genniveau gesleuteld aan het brein, en dat lijkt beetje bij beetje zijn vruchten af te werpen.

Was het nou een fiasco, of juist een succes? Bij een klinische studie in de VS met een gentherapie tegen het angelmansyndroom, kregen kinderen een ontsteking in het ruggenmerg waardoor ze niet meer konden lopen, melde vakblad *Science* vorige week. Weg met dat experimentele middel dat in de zenuwstreng geïnjecteerd wordt, zou je denken. Of is dat te kort door de bocht?

Het angelmansyndroom is een aangeboren hersenstoornis die bij ongeveer één op de tien- à twintigduizend geboortes voorkomt. Mensen met deze ziekte overstijgen mentaal vaak niet het niveau van een tweejarige. De ziekte gaat bovendien gepaard met afwijkende motoriek, epilepsie en slaap- en gedragsproblemen (die soms lijken op autisme).

Een ernstige afwijking dus. De vreugde was dan ook groot toen bleek dat de vijf deelnemende kinderen (tussen de vijf en vijftien jaar) er op veel vlakken op vooruit waren gegaan. 'Een van de kinderen kon opeens eten met een vork', liet een behandelend arts weten aan *Science*. En alle kinderen hadden nieuwe woorden geleerd. Bovendien ebden de negatieve bijwerkingen weg nadat ze met een ontstekingsremmer waren behandeld.

Het onderzoek, uitgevoerd door de Amerikaanse farmaceuten Ultragenyx en GeneTx, is even stilgezet, maar wordt binnenkort mogelijk hervat met een andere dosering.

Omkeerbaar

De klinische trial levert de zoveelste aanwijzing op dat erfelijke hersenaandoeningen, waar een of enkele genen aan ten grondslag liggen, niet in beton gegoten zijn. Dat zegt klinisch geneticus Eric Legius van de KU Leuven. 'De laatste vijftien jaar stapelt het bewijs zich op dat tal van erfelijke hersenproblemen omkeerbaar kunnen zijn. Daarvoor dachten we bij de meeste hersenaandoeningen nog "dat brein zit niet goed in elkaar, daar kunnen we niets aan doen".'

Bij het angelmansyndroom draait alles om het gen UBE3A. Dat stukje erfelijk materiaal zorgt voor de aanmaak van een eiwit dat een rol speelt bij de signaaloverdracht tussen neuronen. Te veel van dat eiwit is niet goed en daarom heeft moeder natuur een van de twee kopieën, het UBE3A-gen dat we van onze vader erven, uitgeschakeld op een bepaald moment van de hersenontwikkeling.

Normaal is dus alleen het gen dat we van onze moeder krijgen ac-

tief. Maar bij mensen met het angelmansyndroom ontbreekt dat gen van de moeder door een fout van de natuur. Bij hen wordt dat eiwit dus helemaal niet aangemaakt. Door het slapende gen van de vader te activeren kan dat euvel verholpen worden. En dat kan met stoffen die lijken op DNA: zogenaamde antisense oligonucleotiden.

Op termijn kunnen misschien tal van aangeboren hersenziekten getackeld worden met deze methode

Muisenstudies hadden al laten zien dat deze techniek potentie had. En nu is de therapie voor het eerst ook bij mensen getest. 'Het is een prachtige ontwikkeling', zegt Legius.

Tegelijk waarschuwt de onderzoeker voor te hoog gespannen verwachtingen. 'Wil je het syndroom helemaal uitbannen, dan moet je waarschijnlijk in een vroeg stadium van de hersenontwikke-

ling ingrijpen op het DNA. Waarschijnlijk nog voor de geboorte van de baby. Maar de diagnose van de ziekte wordt meestal pas gesteld na de eerste verjaardag van het kind. Tegen die tijd is al veel kwaad geschied. Ik denk dat je dan op motorisch vlak wel verbetering kunt krijgen, maar de ziekte helemaal uitwissen zal niet lukken. Maar goed, elke vooruitgang is mooi meegenomen.'

Droommedicijn

Met dat laatste is neurowetenschapper Ype Elgersma, van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, het volkomen eens. Hij is nauw betrokken bij een andere klinische studie, van farmaceut Hoffmann-La Roche om het angelmansyndroom te temmen. Op dit moment worden daarvoor proefpersonen geworven. En dan is er nog een derde trial - van het bedrijf Biogen - die binnenkort start, weet Elgersma.

De therapie is volgens Elgersma zo veelbelovend - 'een droommedicijn' - omdat de antisense oligonucleotiden makkelijk geabsorbeerd worden door de hersencellen. Hij verwacht dat op termijn tal van aangeboren hersenziekten getackeld kunnen worden met deze methode, die ook nog eens relatief

goedkoop is.

'Denk vooral aan zeldzame ziektes waar de farmaceutische industrie van oudsher niet in is geïnteresseerd omdat er te weinig aan te verdienen valt.'

Er is nog wel een probleem. Veel van de moleculen waarmee geëxperimenteerd is in muizen, blijken toxisch. 'Ze veroorzaken ontstekingen en leiden tot bijwerkingen. Bij een van onze muizenexperimenten kreeg een dier zelfs een waterhoofd. Waar de toxiciteit aan ligt weten we niet.'

Hoge verwachtingen

Dat de neurowetenschapper dan toch zulke hoge verwachtingen heeft, komt mede doordat een recente muizenstudie van zijn team veel betere resultaten liet zien dan muizenstudies tot dan toe. Zo bleken de door zijn team behandelde dieren geen epileptische aanvallen meer te krijgen. De bevindingen moeten nog gepubliceerd worden.

Legius blijft op zijn hoede. 'Er is nog veel onduidelijk over het ziekteverloop en de werking van de antisense oligonucleotiden. Ik zie nog tal van problemen opdoemen. Maar elke winst bij deze ziekte is meegenomen.'

Tomas van Dijk



Een meisje van zes dat lijdt aan het angelmansyndroom.
© the washington post/getty