



# Tussen laboratorium en ledikant

Bij zeldzame genetische aandoeningen slaat translationeel onderzoek een belangrijke brug tussen basale wetenschap en een klinische trial. Maar wat is translationeel onderzoek precies en wat levert het op? Kinderarts & samenleving liep een ochtend mee met kinderarts-EAA Karen Bindels-de Heus en bijzonder hoogleraar Moleculaire Neurobiologie Ype Elgersma van expertisecentrum ENCORE.

## ‘De kinderartsen-EAA vormen een belangrijke schakel tussen de wetenschappelijke kennis van Ype en zijn team, en het informeren en begeleiden van ouders’



**B**lij en veelvuldig lachen is een van de opvallende kenmerken van het Angelman-syndroom. Maar achter die lach gaat veel leed schuil: een ontwikkelingsstoornis, niet kunnen praten, slaapstoornissen en epilepsieaanvallen zijn maar enkele voorbeelden. ‘In het expertisecentrum kijken we multidisciplinair naar alle aspecten waar deze kinderen en hun ouders mee te maken krijgen’, vertelt kinderarts Karen Bindels-de Heus, gespecialiseerd in erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA). ‘Dat betekent dat de kinderneuroloog aanschuift, maar bijvoorbeeld ook de orthopedagoog, de diëtist en de logopedist.’

### Toegift

ENCORE, dat staat voor Erfelijke Neuro-Cognitieve Ontwikkelingsstoornissen in het Rotterdam Erasmus MC, opende in 2011 haar deuren. Neurowetenschappers, klinisch-genetici, kinderartsen, kinderneurologen en kinder- en jeugdpsychiaters werken er samen. Naast kinderen met het Angelman-syndroom, komen er patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1), het tubereuze sclerose complex (TSC) en andere zeldzame aangeboren aandoeningen waarbij een cognitieve ontwikkelingsstoornis optreedt. De Angelman-poli is opgezet mede op verzoek van ouders en mogelijk gemaakt door een startsubsidie van de Nina Foundation. Deze organisatie bevordert wetenschappelijk onderzoek naar Angelman en bundelt de krachten met de vereniging Angelman Syndroom Nederland (zie kader, red.). In het Engels betekent *encore* toegift. ‘Dat is precies wat we ouders, kinderen en kinderartsen willen brengen’, vertelt oprichter en wetenschappelijk directeur van ENCORE Ype Elgersma. ‘Naast het leveren van hoog-specialistische zorg doen we iets extra’s: met translationeel onderzoek – dat wil zeggen: het combineren van basaal en klinisch onderzoek – willen we meer inzicht krijgen in aandoeningen en de behandeling verbeteren.’

### Genen repareren

Zo werkt Elgersma met zijn team aan ASO-therapie. ‘Dat is een innovatieve techniek op genetisch niveau die de komende jaren nog voor veel doorbraken gaat zorgen’, vertelt Elgersma, niet zonder trots. ‘Veel geneesmiddelen grijpen nu aan op eiwitniveau om enzymen te vervangen,

aan te vullen of juist te remmen. Bij ASO-therapie gaan we een niveau hoger: met antisense oligonucleotiden (ASO’s) corrigeren we DNA-fouten op genniveau.’

Met deze techniek zijn al voorzichtige maar spectaculaire successen geboekt, vult Bindels-de Heus aan. ‘Bij kinderen met spinale musculaire atrofie gaan de motorneuronen kapot omdat het SMN1-gen niet goed genoeg werkt. Veel kinderen overlijden in hun eerste levensjaar. In klinisch onderzoek met ASO-therapie via een ruggenprik daalde de mortaliteit met meer dan de helft en konden kinderen hun hoofd omhooghouden, zelfstandig zitten of staan: iets dat daarvoor meestal onmogelijk was. Hoewel de langetermijnresultaten nog niet bekend zijn, lijkt het alsof de achteruitgang tot stilstand is te brengen.’

### Geen vrijwilligers

Een probleem voor het klinisch onderzoek naar ASO-therapie bij zeldzame erfelijke aandoeningen is dat de therapie niet op gezonde vrijwilligers getest kan worden. Elgersma: ‘Het Angelman-syndroom ontstaat door een afwijking op, of door het ontbreken van een stukje van het UBE3A-gen. Soms zit de fout in het gen van de moeder en staat het gen van de vader ‘uit’. Een oplossing kan dan zijn het gen van de vader te activeren. Maar daar moet je wel mee oppassen want een dubbele activatie van het gen leidt bijvoorbeeld weer tot ernstig autisme. Het is dus echt puzzelen op individueel niveau: het is *personalised medicine*. En je kunt een therapie alleen testen op mensen die deze DNA-afwijking hebben.’

### Muis als proefpersoon

Translationeel onderzoek speelt bij het ontwikkelen van deze innovatieve ASO-therapieën een essentiële rol. Elgersma: ‘Denk bijvoorbeeld aan laboratoriumonderzoek in een muismodel. Dat wil zeggen in een muis met bepaalde genetische eigenschappen, die speciaal gekweekt is voor proefdieronderzoek.’

Met zijn kenmerkende bevlogenheid legt Elgersma graag uit waarom het gebruik van proefdieren hiervoor noodzakelijk is: ‘Een muis is genetisch voor 95 procent hetzelfde als een mens. We kunnen daardoor dezelfde genmutatie maken bij muizen en krijgen zo de unieke kans om te

Het programma Transitie Proefdiervrije Innovatie, waarvan het ministerie van LNV regisseur is, wil de overgang versnellen naar het doen van wetenschappelijk onderzoek zonder proefdieren. Meer lezen over wat TPI doet kan op:

[www.transitieproefdiervrijeeinnovatie.nl](http://www.transitieproefdiervrijeeinnovatie.nl)



zien wat er in hun hersenen gebeurt. Daarbij zien we dan ook vergelijkbare eigenschappen, zoals bij Angelman de leerstoornissen, motorische problemen, epilepsie en angstig gedrag. Vervolgens kunnen we bij de muis testen wat we aan bepaalde uitingen van de ziekte kunnen doen. En dat kan tot grote therapiedoorbraken leiden.'

### Uiterst voorzichtig

Zo zagen onderzoekers bij het tubereuze sclerose complex dat het mTOR-enzym overactief was. Om dat eiwit te remmen, bestond al een geneesmiddel dat bij verschillende vormen van kanker wordt gebruikt: rapamycine (sirolimus). Elgersma: 'Wellicht was het middel ook veelbelovend bij TSC, maar onderzoekers zijn terughoudend om op kinderen te testen. Bovendien is de populatie met TSC klein. Daarom is getest op TSC-muizen. Toen bleek dat rapamycine bij deze muizen een positief effect liet zien, is het middel later, na klinische testen, ook goedgekeurd voor de behandeling van TSC-gerelateerde epilepsie.'

### Kliniek in het lab

Het onderzoek op muizen helpt daarnaast bij het bepalen welke uitkomst het meest kansrijk is. Elgersma: 'Zo

kwamen we erachter dat hoe eerder we bij Angelman het gen reactiveren, hoe beter de uitkomst. Bij voorkeur zelfs direct na de geboorte.' Bindels-de Heus: 'Met die inzichten hebben we onlangs de landelijke ethische commissie (CCMO) kunnen overtuigen om toestemming te geven voor een klinische trial waarbij de nieuwe medicijnen die ontwikkeld zijn in het laboratorium, worden getest bij patiënten.' Elgersma: 'We testen overigens niet alleen op muizen, maar ook door bloedcellen van het kind af te nemen. Daarvan maken we op kweek een stamcel, die we weer tot hersencel programmeren. Vervolgens kunnen we daarop mogelijke medicijnen testen op sensitiviteit, specificiteit en – in muizen – ook op de toxiciteit. Ook dát is translationeel onderzoek.'

### Samen optrekken

Voor het échte klinisch onderzoek werkt de Rotterdamse onderzoeksgroep straks samen met een ethicus. Elgersma: 'Wat als de ASO zich bijvoorbeeld aan een verkeerd gen bindt? Of als de risico's van geregelde ruggenprikken bij kinderen met Angelman-syndroom groot zijn? Daarover moet je zorgvuldige afwegingen maken.' Naast een ethicus en clinici zit ook de

patiëntenvereniging in het consortium. Bindels-de Heus: 'Die samenwerking is hecht en gaat twee kanten op. Van de vereniging horen we wat ouders en kinderen belangrijk vinden om te onderzoeken. Wij helpen hen weer met betrouwbare informatie op hun website en delen de informatie die we opdoen op congressen. Verder vormen de kinderartsen-EAA een belangrijke schakel tussen de wetenschappelijke kennis van Ype en zijn team, en het informeren en begeleiden van ouders. Want die willen vaak elke nieuwe experimentele therapie proberen. Daarin moet je hen soms beschermen of de verwachtingen van een nieuwe therapie – zoals ASO – nuanceren, en tegelijkertijd wel de nieuwste ontwikkelingen delen. Zo houd je het vertrouwen.' Elgersma: 'Dat de band met de patiëntenvereniging goed is, merken we aan hun tomeloze inzet om subsidies en fondsen te werven: van de Rotary tot een Walk in the Park en de oprichting van de Angelman Syndrome Alliance, een Europees samenwerkingsverband ter ondersteuning van zorg en wetenschappelijk onderzoek. Veel onderzoeksgeld komt via de patiëntenvereniging. We kunnen niet zonder elkaar.' ●



De Vereniging Angelman Syndroom Nederland ([www.angelmansyndroom.nl](http://www.angelmansyndroom.nl)) geeft vijf boekenpakketten weg, bestaande uit drie boeken: *Angels*, over leven met het Angelman syndroom, *Ander Perspectief*, over leven in een gezin met een kind met een beperking, en *Het Angelman syndroom* – informatie voor ouders en begeleiders.

Wilt u kans maken op een set? Mail dan voor vrijdag 15 januari 2021 naar [lagewaardt@nvk.nl](mailto:lagewaardt@nvk.nl) o.v.v. 'Angelman-syndroom'. De set wordt onder alle inzenders verloot. Prijswinnaars ontvangen persoonlijk bericht.

## De patiëntenvereniging 'Als we 20.000 euro bijeem moeten brengen, doen we dat'

Sinds 2016 is emeritus-hoogleraar Rob Heethaar voorzitter van de Vereniging Angelman Syndroom Nederland. De nauwe samenwerking met ENCORE werpt op meerdere vlakken vruchten af, vindt hij.

'Een onderzoeker uit het team van Ype Elgersma die aan de ASO-techniek werkt, hield een lezing op onze infodag. Na afloop zei hij tegen me: "Dit is voor het eerst dat ik de doelgroep echt ontmoet. Nu ben ik nog gemotiveerder." Dat laat wel zien hoe belangrijk de band is tussen onderzoekers en patiëntenvereniging.

In Nederland worden jaarlijks zo'n zes tot zeven kinderen met Angelman geboren. In de 32 jaar dat ik als hoogleraar Medische Technologie en Medische Fysica werkte in ziekenhuizen in binnen- en buitenland, had ik er nog nooit van gehoord. Totdat mijn kleindochter het Angelman-syndroom bleek te hebben. Zo ben ik bij de vereniging betrokken geraakt.

De zorg voor kinderen met Angelman is ongekend zwaar. Ze kunnen niet praten en omdat ze veel lachen, is hun lichaamstaal niet altijd te interpreteren. Toch weten we dat de kinderen wel degelijk kunnen leren en begripsvermogen hebben. Daarom zet de vereniging vol in op communicatiecursussen voor ouders. Met donaties hebben we vorig jaar bijvoorbeeld een medewerker van ENCORE kunnen betalen die deze cursussen verzorgt. Ook hebben we drie boeken uitgegeven die ouders helpen in de omgang met hun kind.

Op het vlak van informatievoorziening werken we eveneens nauw samen met het expertisecentrum. Ik noemde al de cursussen en de infodagen waarop experts een lezing geven. Ook verzorgt ENCORE altijd een bijdrage in de kwartaalnieuwsbrief. Verder hebben we samen een aantal documentaires gemaakt, onder meer over ouders en hun kind. Ze staan op onze website, zijn ondertiteld en worden binnen en buiten Europa bekeken.

Onderzoek is een andere belangrijke pijler waar we ons voor inzetten. Een positief oordeel van de patiëntenvereniging vergroot de kans dat een financieringsaanvraag wordt gehonoreerd. Daarom doen we aanvragen waar mogelijk gezamenlijk. Naast ASO loopt er ook onderzoek naar epilepsie en slaapstoornissen omdat wij dat als vereniging belangrijk vinden.

Zelf spannen we ons ook in voor het financieren van onderzoek. In 2017 deed het expertisecentrum een aanvraag in de Verenigde Staten voor communicatieonderzoek. De instelling wilde 160.000 dollar toekennen als de patiëntenvereniging ook 20.000 euro zou bijdragen. Dan zeg ik meteen ja, ook al wist ik nog niet hoe het geld verkregen moest worden. Toch is het gelukt: dankzij giften, statiegeldaanbodes in de supermarkt en een flink bedrag dat een bedrijf voor kerst overmaakte.

We doen veel om meer onderzoek naar genezing mogelijk te maken. En zolang die genezing niet mogelijk is, richten we ons op zo goed mogelijk omgaan met onze 'angels'.

