

Wanneer brandstof

Overlijden in het eerste levensjaar of terechtkomen in een rolstoel. De ziekte van Pompe is een spierslopende aandoening. Het Pompe Center van het Erasmus MC, wereldwijd beschouwd als het expertisecentrum voor *Pompe*, leverde een baanbrekende therapie dankzij samenspel tussen onderzoekers en artsen.

De ziekte van Pompe is een zeldzame erfelijke spierziekte. Eén op de 40.000 pasgeborenen heeft ermee te maken. De ziekte is genoemd naar de Nederlandse patholoog dr. J.C. Pompe, die de ziekte in 1932 voor het eerst beschreef. 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.

De symptomen van de ziekte van Pompe worden veroorzaakt door een fout in een gen. Specifieker: een fout in een gen waarin de informatie ligt opgeslagen om het enzym zure α -glucosidase te produceren. Dit enzym zorgt voor de afbraak van glycogeen.



Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis leert ouders hoe zij een infuus met het essentiële enzym aanbrengen bij hun kind. Inmiddels worden ook patiënten met een andere lysosomale stapelingsziekte dan de ziekte van Pompe behandeld in het Erasmus MC. In eerste instantie oefenen ouders op een pop.

niet verbrandt...

Dat is de brandstof voor de spieren. De genetische fout in het DNA leidt tot een niet functionerend enzym: glycogeen wordt niet afgebroken, maar stapelt zich op in de lysosomen in de spiercellen. De ziekte wordt dan ook gerekend tot de lysosomale stapelingsziekten (zie kader 'Stapeling & schade'). De spieren raken ernstig beschadigd als gevolg van de stapeling van glycogeen.

Mens achter molecuul

Dr. Arnold Reuser, werkzaam binnen de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC, verricht al ruim dertig jaar onderzoek naar de ziekte van Pompe. In 1978 promoveerde hij op dit onderwerp. Reuser werkte ook samen met de grondleggers van het onderzoek in Nederland. Hij vertelt: "Vanaf de begintijd, in de jaren zeventig, was er een intensieve samenwerking tussen de mensen uit de kliniek en de mensen van het laboratorium. Sterker: regelmatig kwamen de artsen zelf laboratoriumonderzoek verrichten en kwam ik als biochemicus met patiënten en ouders in contact."

De baby's zijn slap: zogenoemde floppy baby's

"Vanaf het begin heb ik me nauw betrokken gevoeld bij de patiënt. Dat komt ook door de Vereniging Spierziekten Nederland. Zij vroegen regelmatig aan kinderneuroloog dr. Christa Loonen, een toenmalige collega, om een voordracht te houden tijdens een patiëntendag. Ik ben een keer met haar meegegaan en dat is daarna zo gebleven. Ik vind het fascinerend om de mens achter het molecuul te zien. Het is prettig om je betrokken te voelen, om ook als onderzoeker dichtbij mensen te staan."

Onbeantwoorde vragen

Kinderarts dr. Ans van der Ploeg kan het belang van samenwerking alleen maar bevestigen: "De ziekte van Pompe leek in eerste instantie een onbehandelbare aandoening te zijn. Toch kwam het via laboratoriumonderzoek tot een bruikbare therapie

in de kliniek. Patiënten die in het verleden vroeg zouden zijn overleden, blijven nu in leven. Maar daarmee houdt het verhaal niet op. Er zijn nog vele vragen onbeantwoord. De therapie werkt niet voor iedereen even goed. Het nog onduidelijk waarom. En wanneer is het juiste moment om met de therapie te beginnen? Het is een continu leerproces."

"Verder is de patiëntenpopulatie drastisch veranderd. We zijn begonnen met zeven patiënten, onder wie vier baby's. We hebben nu 110 patiënten, van wie er slechts tien baby zijn. In de eerste jaren richtten we de therapie vanzelfsprekend op de ernstige gevallen: de baby's die, wanneer ze niet zouden worden behandeld, vroeg zouden sterven. Maar de grootste groep patiënten bestaat nu toch uit oudere kinderen en volwassenen."

Konijnen en ketels

Reuser stond aan de wieg van de huidige behandelingsmethode. Patiënten krijgen werkzaam enzym toegediend. Die doorbraak in de behandeling kwam niet zonder slag of stoot tot stand. Reuser: "We hebben in de beginjaren eens uitgerekend hoeveel enzym we jaarlijks nodig zouden hebben om alle patiënten met de ziekte van Pompe in de wereld te behandelen. Dat was meer dan honderd kilogram voor naar schatting 10.000 patiënten. Honderd kilogram! Een onwaarschijnlijk grote hoeveelheid. Om een idee te geven: in het begin isoleerden we het enzym uit placenta's. Uit dertig kilogram placenta's konden we na vier weken stug doorwerken 0,02 gram enzym halen. Dat was zo'n

prestatie, dat we een borrel organiseerden. Dat enzym gebruikten we om te leren hoe het enzymmolecuul eruitzag, maar je kon er geen patiënten mee behandelen."

Het enzym dat nodig was voor de behandeling van patiënten, werd in de eerste jaren verkregen uit de melk van genetisch veranderde konijnen. Nu wordt het enzym gemaakt in celkweeksystemen, waarbij cellen in grote ketels worden gekweekt. De cellen maken het enzym en geven het af aan de kweekvloeistof waarin ze zich bevinden.

Volwassenen

Van der Ploeg: "In de behandeling van de ziekte van Pompe is het accent verschoven van baby's naar oudere kinderen en volwassenen. Daardoor zijn belangrijke vragen naar voren gekomen. Wanneer moet je bij deze patiëntengroep starten met de therapie? Hoe lang kun je wachten voordat je gaat behandelen? Net als bij de baby's geldt hier dat het geen zin heeft om te gaan behandelen wanneer de patiënten al in hun eindstadium zijn. Spieren die zijn afgebroken, kunnen niet herstellen. En nog een belangrijke vraag: is enzymtherapie voldoende? Misschien kan spiertraining, een dieet of een combinatietherapie met een ander middel bijdragen aan het effect."

"Maar er spelen ook ethische kwesties. Een belangrijk verschil met de behandeling van baby's is, dat oudere kinderen en volwassenen een *mening* hebben over hun kwaliteit van leven. Ook al zitten ze in een rolstoel, ze kunnen in hun eigen beleving toch nog een redelijke kwaliteit van leven hebben.

Op een bepaalde manier hebben ze hun ziekte vaak geaccepteerd. Ze hebben vrienden, een partner of kinderen. Als bij een baby in het eerste halfjaar van zijn leven al blijkt dat een leven zonder beademing onmogelijk zal zijn en dat het zijn armen en benen niet kan bewegen, dan is er niets te bereiken met een therapie. Geen arts zal dan als doel stellen iemand koste wat het kost in leven te houden."

Van onbehandelbare ziekte naar therapie naar nóg verder

Raadsels

Reuser ziet zichzelf en zijn collega's ook nog voor een aantal raadsels geplaatst. Denk aan de hoeveelheid enzym die bepaalt of iemand symptomen van de ziekte heeft of niet. Reuser: "De ziekte van Pompe is erfelijk, maar de ouders hebben zelf geen symptomen. Ze zijn wel allebei drager van een gemuteerd gen, maar omdat ze ook een gezond gen hebben, zijn ze toch in staat om de helft van de normale hoeveelheid van het enzym te produceren. Dat blijkt voldoende te zijn om klachten te voorkomen. Wanneer het kind van beide ouders het gemuteerde gen erft, ontstaat er wel een tekort aan werkzaam enzym." Reuser vervolgt: "Bij patiënten met de ziekte van Pompe meten we ook de activiteit van het enzym. De hoogste activiteit die we ooit bij een patiënt hebben gemeten, is 25% van de activiteit die we bij gezonde mensen zien. Blijkbaar ligt daar ergens de grens: boven 25% is er niets aan de hand, maar komt de enzymactiviteit eronder, dan treden symptomen op. Bij een enzymactiviteit tussen ongeveer 5 en 25% zien we patiënten met spierklachten. De spieren zijn zwak en spierweefsel is beschadigd en gaat verloren. Op de plaats waar het spierweefsel zat, ontstaat bindweefsel en vetweefsel. We zien bij deze patiënten eigenlijk geen hartproblemen. Die treden pas op wanneer de activiteit van het enzym onder de 2% ligt. Ik wil graag uitzoeken hoe dat mechanisme in elkaar zit." Zie ook volgende pagina. ▶

Stapeling & schade

Wat is een lysosomale stapelingsziekte? Allereerst: lysosomen zijn kleine blaasjes in lichaamscellen die enzymen bevatten waarmee overbodig geworden eiwitten, vetten, DNA en koolhydraten worden afgebroken. De producten die bij het afbraakproces vrijkomen, worden vaak weer gebruikt om er nieuwe eiwitten, vetten, et cetera van te maken. Althans, als alles goed verloopt. Bij mensen met een lysosomale stapelingsziekte verloopt de afbraak niet goed en stapelen de overbodig geworden stoffen zich op in de lysosomen. Dit veroorzaakt schade aan weefsels en organen. Er zijn ongeveer veertig lysosomale stapelingsziekten bekend. Het zijn zeldzame ziekten. In Nederland worden jaarlijks ongeveer twintig kinderen met een lysosomale stapelingsziekte geboren. Vijf van hen hebben de ziekte van Pompe. Meer informatie: www.pompecenter.nl



Een moeder wordt door een verpleegkundige voorbereid een infuus aan te leggen bij haar dochter. Ze zal dat ook in de thuissituatie moeten kunnen.

Nieuw: bloedcellen als fabriek

Opvallend: een belangrijke strategie tegen de ziekte van Pompe lijkt te komen van een dokter die géén specialist is in spieraandoeningen of lysosomale stapelingsziekten.

Prof. dr. Gerard Wagemaker werkt op het terrein van bloed en bloedziekten. Zijn onderzoek is gericht op de biologie en de toepassingen van de stamcellen van de bloedcellen in het beenmerg. Wagemaker geldt dus niet als specialist ten aanzien van spierziekten of lysosomale stapelingsziekten. Toch kan zijn expertise een belangrijke bijdrage leveren aan een nieuwe therapie van de ziekte van Pompe: gentherapie met stamcellen.

Wagemaker: "Stamcellen zijn speciale cellen in het beenmerg (ze kunnen uitgroeien tot elk celtype dat in het menselijk lichaam voorkomt, red.). Ongeveer één op de 100.000 cellen in het beenmerg is een stamcel. Wij werken voornamelijk met stamcellen die zich ontwikkelen tot bloedcellen. Bloedcellen gaan niet ons hele leven mee, maar moeten regelmatig vervangen worden. De rode bloedcellen hebben een levensduur van zo'n drie maanden, bloedplaatjes blijven ongeveer acht dagen in het bloed en bepaalde witte bloedcellen gaan maar

twaalf uur mee. Daarna worden ze afgebroken. Om de afgebroken cellen te vervangen, worden er voortdurend nieuwe bloedcellen gevormd uit de stamcellen in het beenmerg."

Het vermogen van stamcellen om continu cellen in het lichaam te vernieuwen, is volgens Wagemaker een eigenschap die ook zeer bruikbaar kan zijn bij de behandeling van de ziekte van Pompe. "Patiënten met de ziekte van Pompe hebben een foutje in het zure α -glucosidase gen. Hierdoor ontstaat een tekort aan het enzym α -glucosidase en stapelt zich glycogeen op in de spiercellen. Door een foutloos α -glucosidase gen in de stamcellen te brengen, zullen er bloedcellen ontstaan die wel het werkzame enzym kunnen produceren. We gebruiken de bloedcellen dus in feite als fabriek van het enzym, dat vervolgens door de organen die het nodig hebben kan worden opgenomen en gebruikt. Daardoor zal het glycogeen worden afgebroken en kun je spierbeschadigingen voorkomen of tot staan brengen."

Betere scores

Voordat de methode bij patiënten kan worden toegepast, moet nog heel wat onderzoek worden verricht. Op dit moment gebeurt dat in muizen die, net als patiënten met de ziekte van Pompe, een foutje in het α -glucosidase gen hebben en waar glycogeenstapeling optreedt in de spieren. Als ze niet worden behandeld, leidt dat ook bij de muizen tot spierverswakking en hart- en ademhalingsproblemen.

Wagemaker: "De eerste resultaten met de stamceltherapie zijn zeer hoopvol. Bij de muizen die met de stamcellen werden ingespoten, werden ademhaling en hartfunctie (de meest levensbedreigende aspecten bij ernstige vormen van de ziekte van Pompe, red.) vrijwel genormaliseerd. Bovendien gingen de skeletspieren beter functioneren. De behandelde muizen konden ook beter hun evenwicht bewaren en hadden meer kracht om zich met hun pootjes vast te klampen."

"We zijn nu bezig de procedure van de stamceltherapie te optimaliseren. Dat wil zeggen dat we antwoorden zoeken op vragen als: hoeveel stamcellen moeten we toedienen en hoeveel enzym is er minimaal nodig om de verbeteringen te zien? En we willen ook weten wat het beste moment is om de ziekte te gaan behandelen, met

als uitgangspunt dat voorkomen beter is dan genezen. Daarnaast bestuderen we, of er bijwerkingen zijn op lange termijn. Tot op dit moment hebben we bij de muizen na een observatie van anderhalf jaar (de levensduur van een muis is ongeveer twee jaar, red.) geen bijwerking van de therapie gezien, dus we gaan zeker op deze weg door in de richting van klinisch onderzoek. Daarvoor is subsidie aangevraagd bij het Programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek van ZonMW."

Vier jaar

Wagemaker verwacht dat het nog een jaar of vier gaat duren voordat de eerste patiënten kunnen worden behandeld met de stamcellen.

Wagemaker: "Het verzamelen en terugspuiten van stamcellen bij patiënten is niet zo heel ingewikkeld meer. Dergelijke handelingen worden nu al jaarlijks verricht bij ten minste zo'n 10.000 patiënten, bijvoorbeeld tijdens de behandeling van leukemieën. Het α -glucosidase gen wordt in de stamcellen gebracht met een virus als vehikel (meestal de virale vector genoemd, waaruit de ziekmakende component is verwijderd en vervangen door het therapeutisch gen, red.). Dat gebeurt door het virus en de stamcellen met elkaar in aanraking te laten komen. Dat is eveneens relatief eenvoudig geworden. Maar deze technieken zijn gebonden aan strenge kwaliteitscontroles en regelgeving. Daarnaast voorzie ik problemen bij de productie van het benodigde virus. De productiecapaciteit van de instellingen in Europa die daar een vergunning voor hebben, is nu onvoldoende om de lopende klinische onderzoeken adequaat te voorzien. De productietechnologie is ook nog niet helemaal uitgekristalliseerd. Daar moeten oplossingen voor komen. De bouw van een nieuw productiecentrum is een kostbare zaak."

Lagere kosten

Wagemaker verwacht dat de kosten voor stamceltherapie uiteindelijk lager zullen zijn dan die van de huidige behandeling. "De huidige enzymtherapie kost circa 400.000 euro per jaar, nog los van de kosten van ziekenhuisopname en specialistische zorg en aanpassingen. Gentherapie via stamcellen brengt de gezondheidszorgkosten terug tot de kosten van een eenmalige interventie. Hoeveel die precies zullen zijn, weten we nog niet, maar in elk geval een fractie van de huidige gezondheidszorgkosten voor deze patiënten." ■