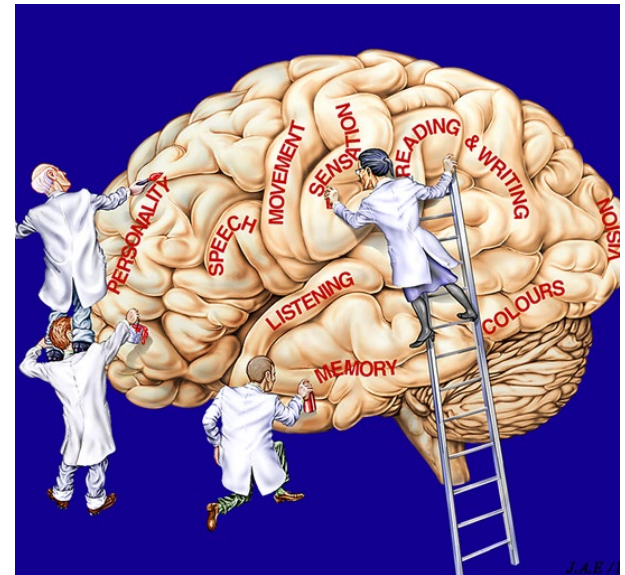


Update therapie voor ADCA/ataxie

Willeke van Roon-Mom
Afdeling Humane Genetica
Leids Universitair Medisch Centrum

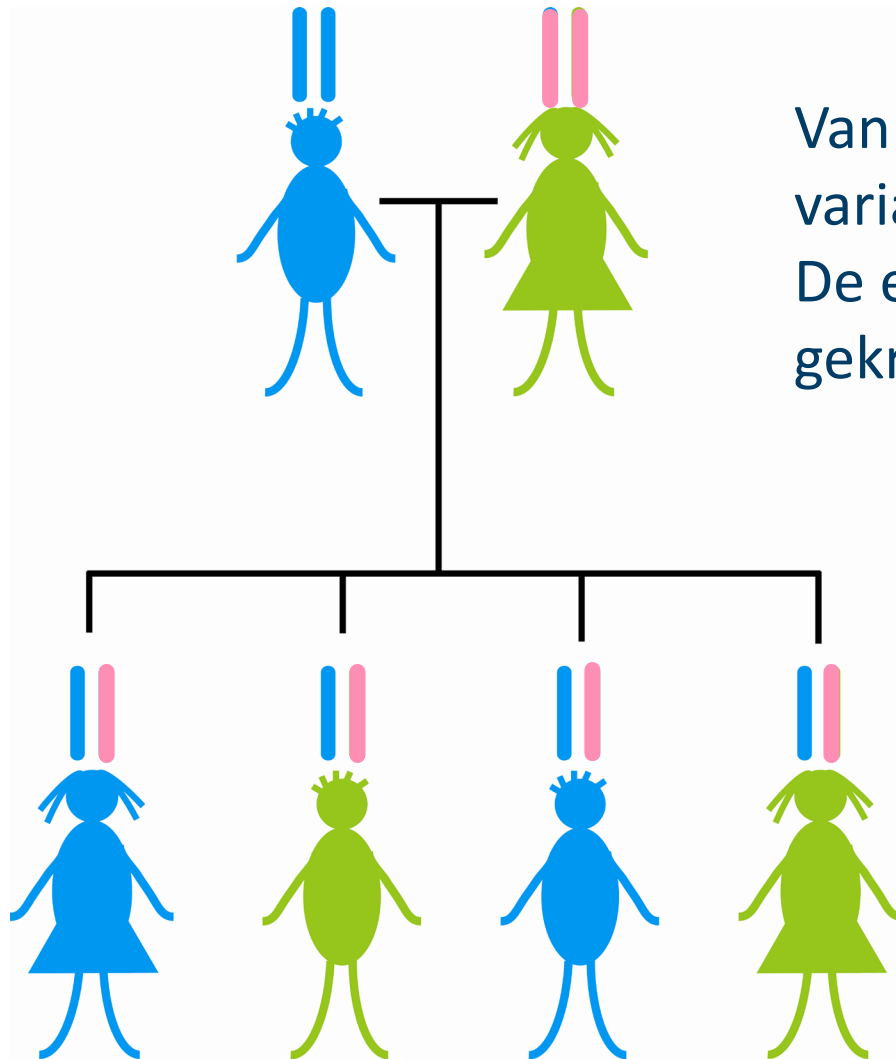


Wat is ADCA

ADCA staat voor

Autosomaal Dominante Cerebellaire Ataxie

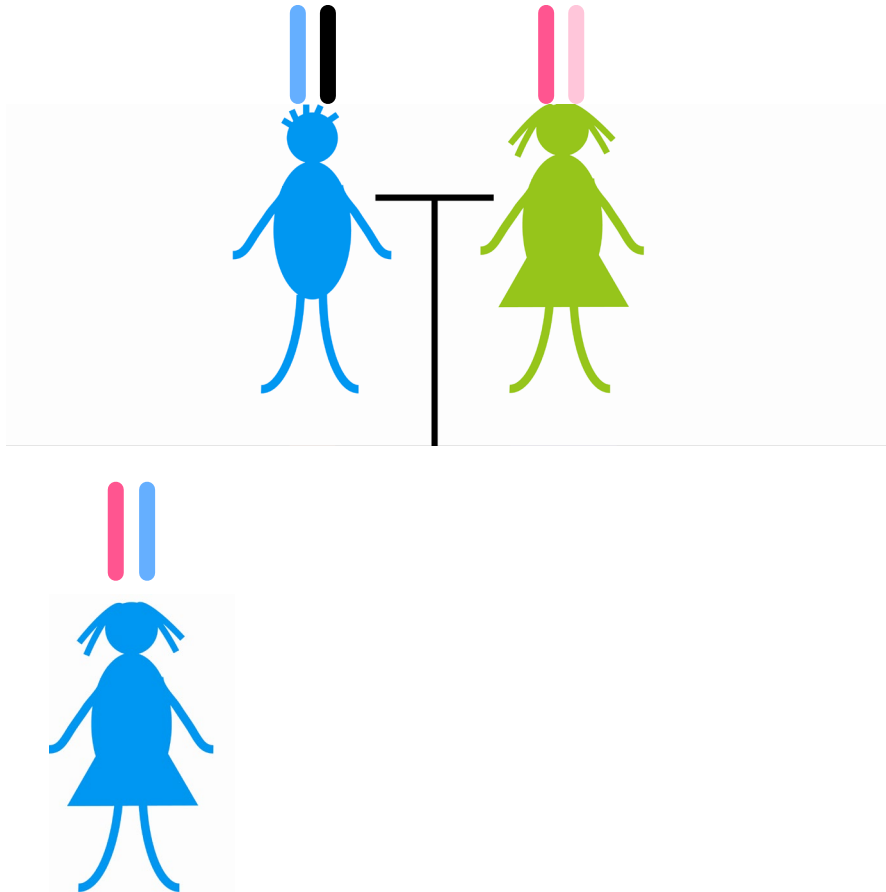
Genen en erfelijkheid



Van ieder gen heb je twee varianten.

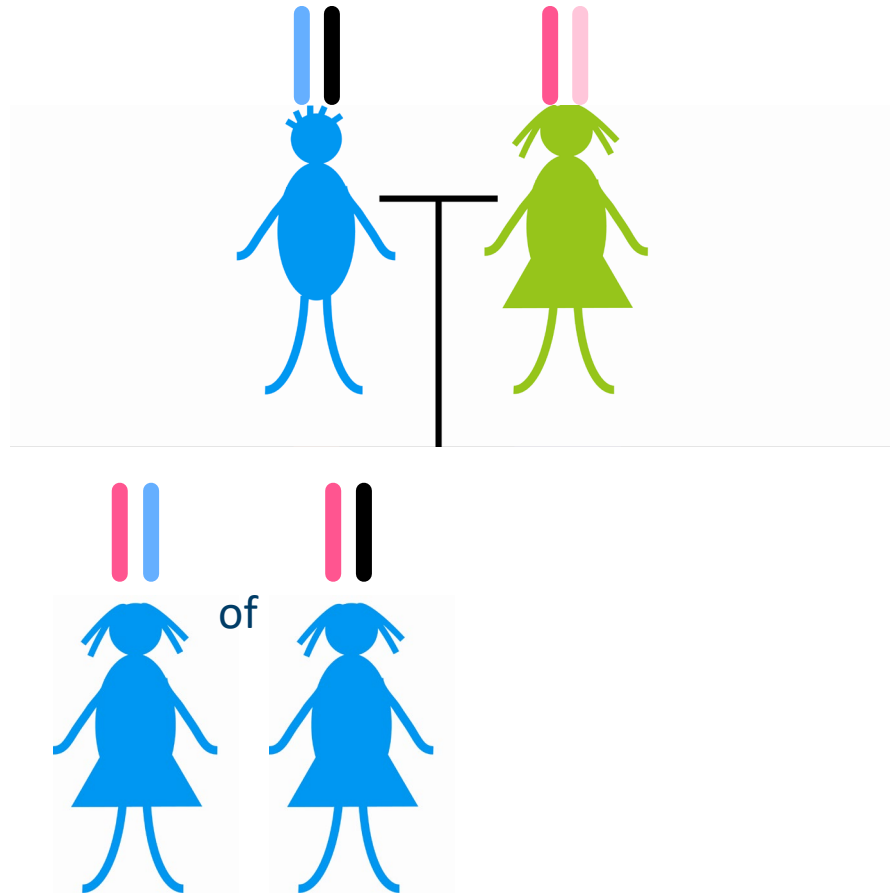
De een heb je van je vader gekregen, de ander van je moeder

Dominante erfelijke aandoeningen



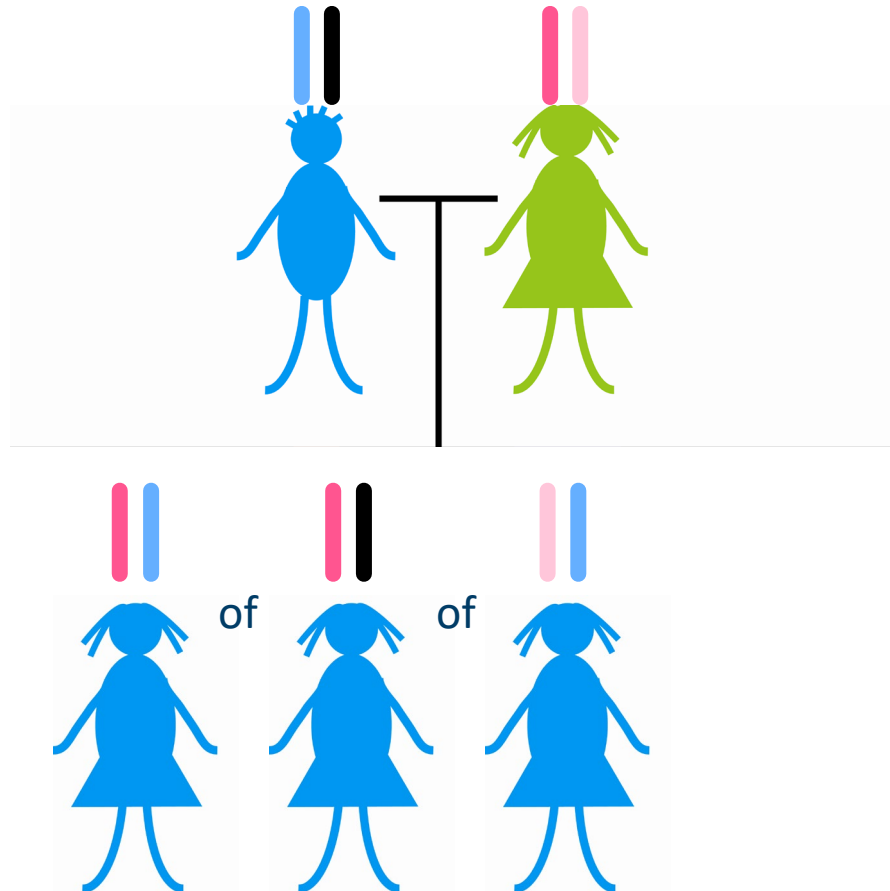
Autosomaal dominant;
Als één van de ouders een
fout in een gen heeft, heeft
ieder kind 50% kans dit
foute gen te erven

Dominante erfelijke aandoeningen



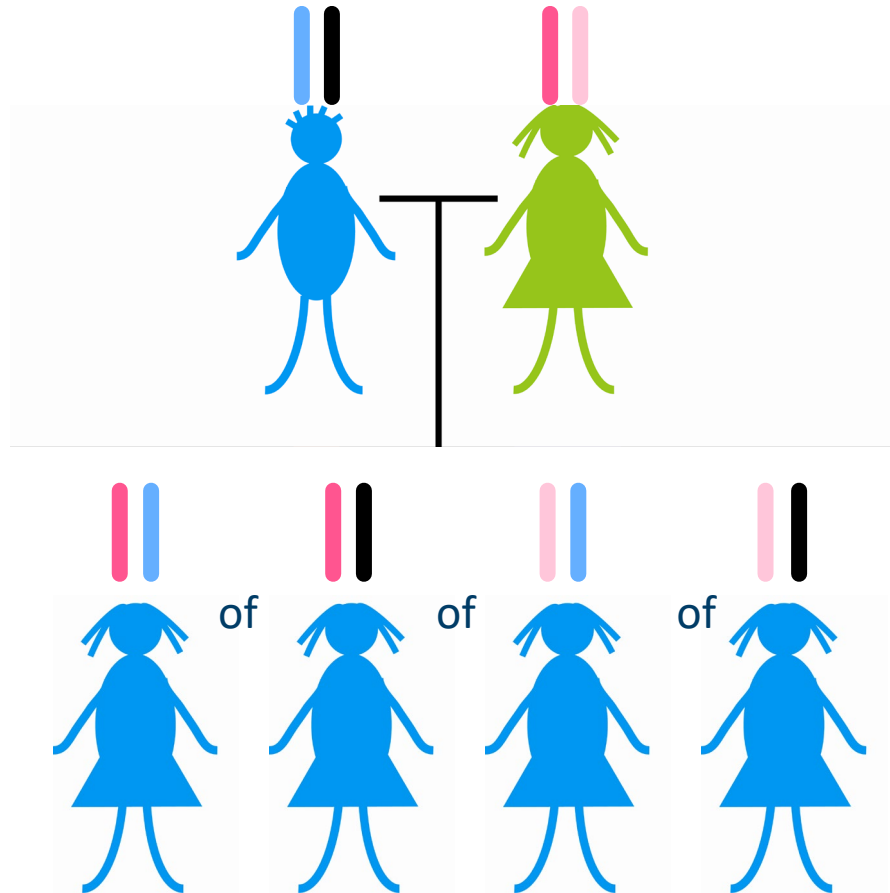
Autosomaal dominant;
Als één van de ouders een fout in een gen heeft, heeft ieder kind 50% kans dit foute gen te erven

Dominante erfelijke aandoeningen



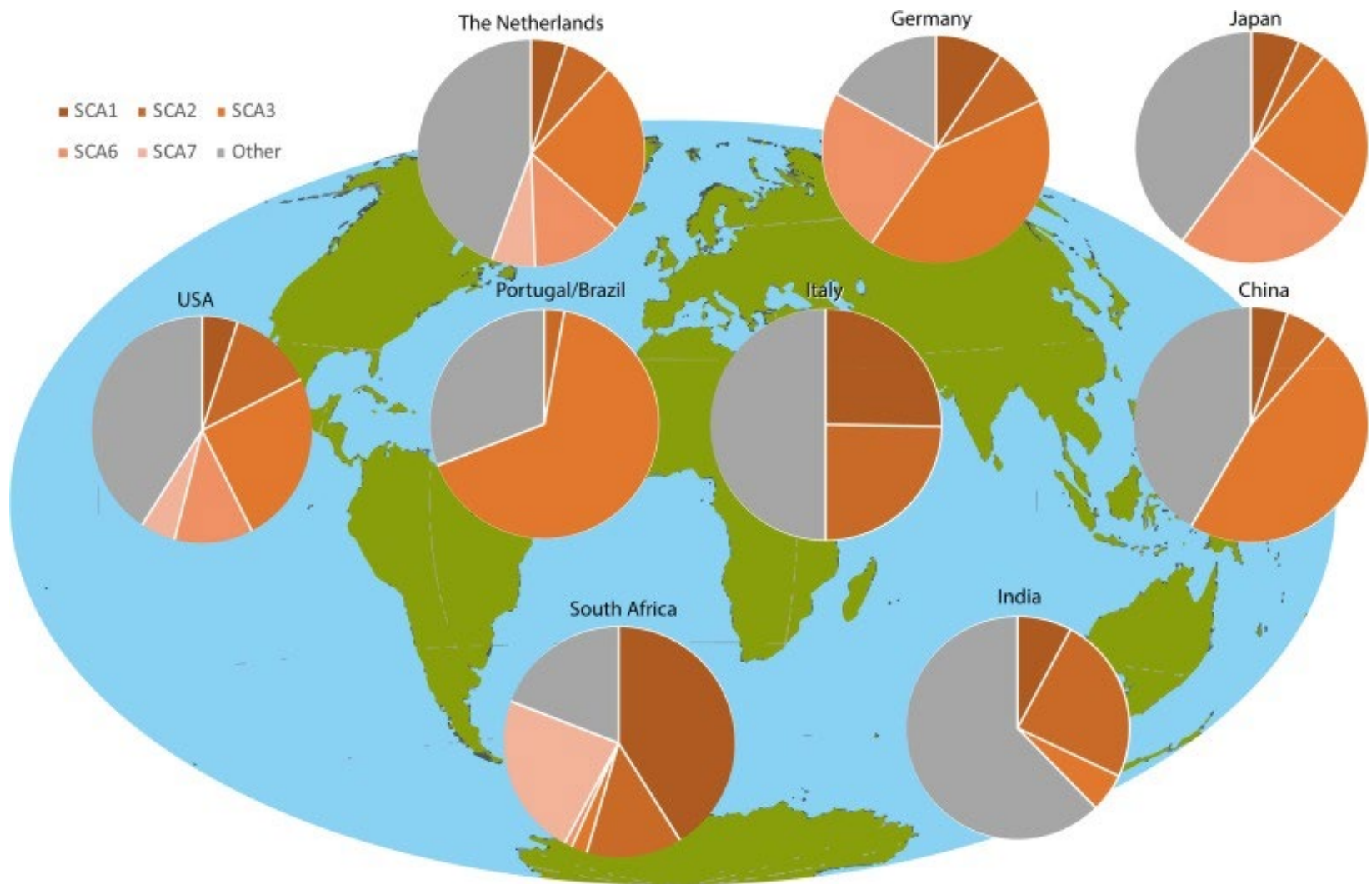
Autosomaal dominant;
Als één van de ouders een
fout in een gen heeft, heeft
ieder kind 50% kans dit
foute gen te erven

Dominante erfelijke aandoeningen

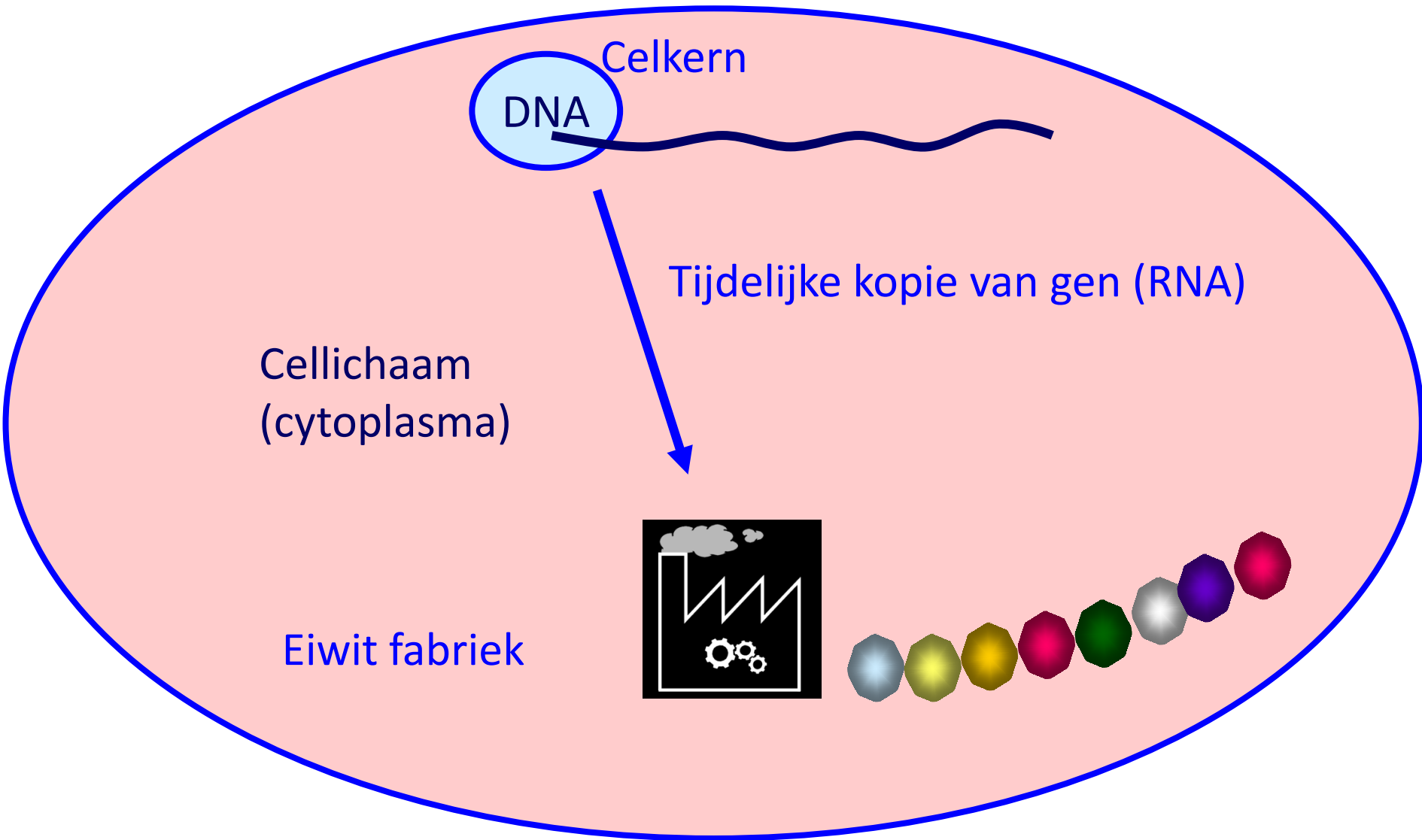


Autosomaal dominant;
Als één van de ouders een fout in een gen heeft, heeft ieder kind 50% kans dit foute gen te erven

ADCAs wereldwijd - zeldzaam



Van gen naar eiwit



Polyglutamine aandoeningen (polyQ)

Normaal eiwit →  → Niet ziek

Aminozuur volgorde: MHR SACQQQLGPPVA

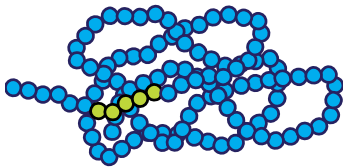
Fout eiwit $\longrightarrow$  $\longrightarrow$ Symptomen

Aminozuur volgorde: MHR SAC Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q Q L G P P V A

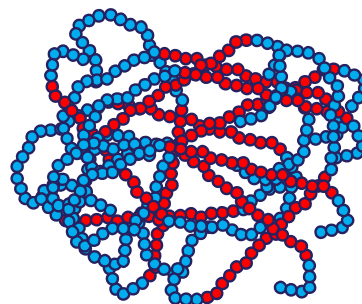
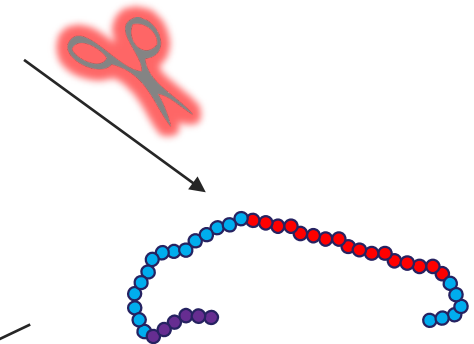
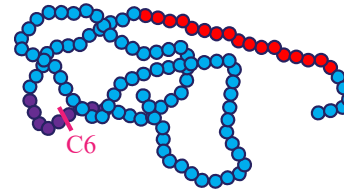


Bij iedere polyglutamine SCA is er 1 specifiek eiwit dat schadelijk wordt

Gewoon eiwit

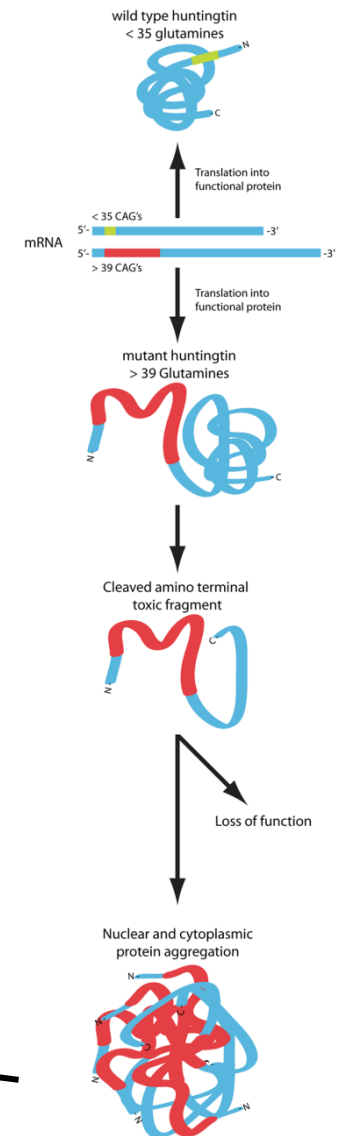
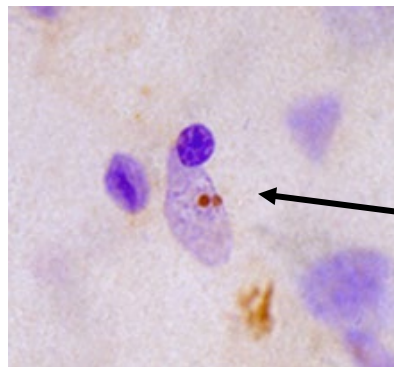
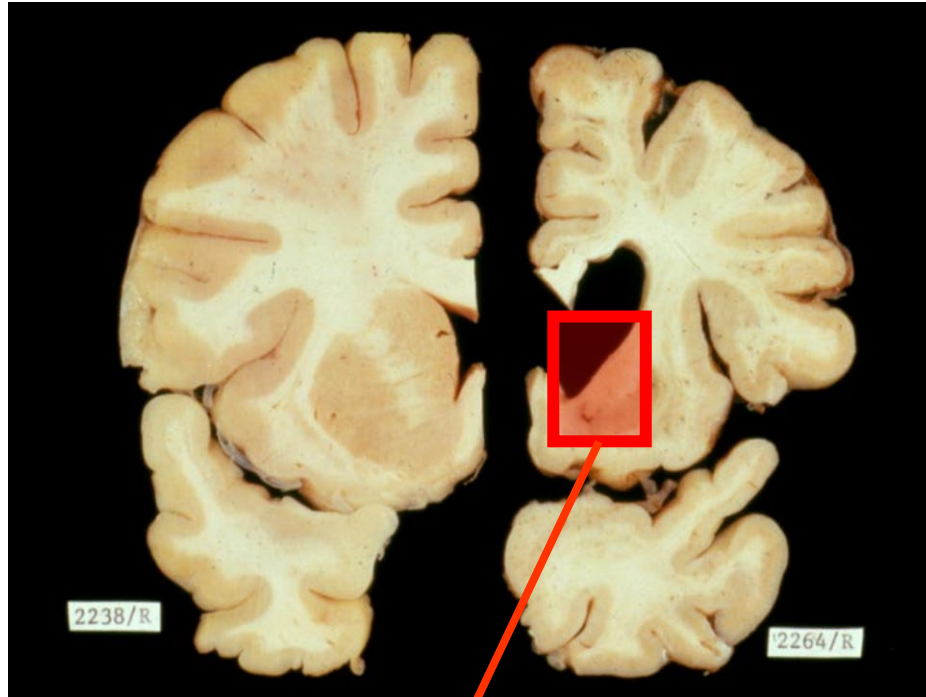


Schadelijk eiwit



*Ophopingen in
hersenen*

Eiwitklontjes bij polyglutamine SCAs



Polyglutamine aandoeningen

Disorder	Locus	Protein	Norm. allele	Disease allele	Predicted normal protein size
Huntington's disease	4p16.3	Huntingtin	6-38	36-121	348 kDa
Spinocerebellar ataxia type 1	6p23	Ataxin-1	6-44	40-81	87 kDa
Spinocerebellar ataxia type 2	12q24	Ataxin-2	15-29	35-59	140-150 kDa
Spinocerebellar ataxia type 3	14q32	Ataxin-3	12-41	55-84	48 kDa
Spinocerebellar ataxia type 6	19p13	^{1A} Ca ⁺ channel	4-17	20-30	280 kDa
Spinocerebellar ataxia type 7	3p14	Ataxin-7	4-35	37-220	96 kDa
Spinocerebellar ataxia type 17	6q27	TBP	25-42	45-63	42 kDa
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy	12p13	Atrophin-1	3-35	49-88	190 kDa
Spinobulbar muscular atrophy	12p13. 31	Androgen receptor	11-38	38-62	99 kDa

Van idee naar therapie

Patienten:

Wat gaat er mis, waar, wanneer

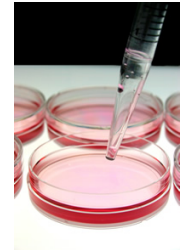


Celmodellen:

Waarom gaan dingen mis?

Eiwitten manipuleren

Werkt mijn idee voor therapie



Klinische trials



Diermodellen:

Testen van alleen de beste ideeën



Van idee naar therapie

Patienten:

Wat gaat er mis, waar, wanneer



Celmodellen:

Waarom gaan dingen mis?

Eiwitten manipuleren

Werkt mijn idee voor therapie



Diermodellen:

Testen van alleen de beste ideeën



Klinische trials



Van idee naar therapie

Patienten:

Wat gaat er mis, waar, wanneer



Klinische trials



Celmodellen:

Waarom gaan dingen mis?

Eiwitten manipuleren

Werkt mijn idee voor therapie



IDEE



Diermodellen:

Testen van alleen de beste ideeën



Van idee naar therapie

Patienten:

Wat gaat er mis, waar, wanneer



MEDICIJN

Klinische trials



Celmodellen:

Waarom gaan dingen mis?

Eiwitten manipuleren

Werkt mijn idee voor therapie



Diermodellen:

Testen van alleen de beste ideeën





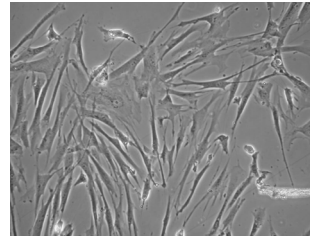
Geïnduceerde pluripotente stamcellen voor hersenonderzoek

Hersenaandoening

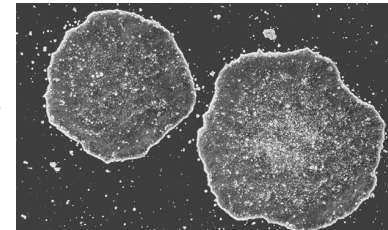


LUMC Stem Cell Facility (ANA)

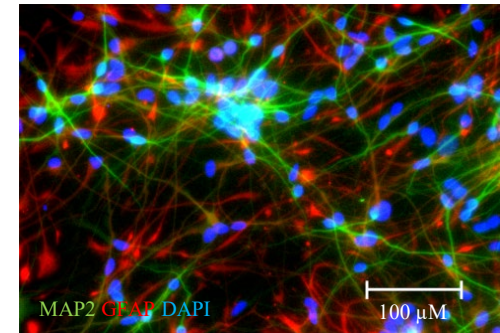
Huidcel



iPS cel

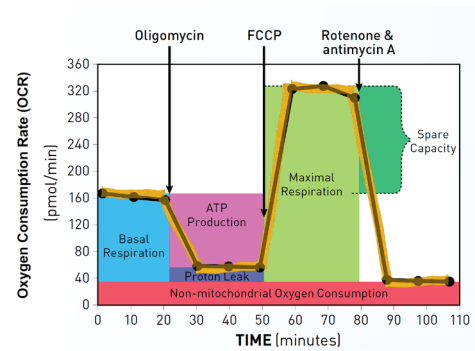


Hersencellen

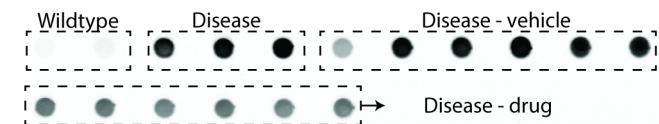


Read out
parameters

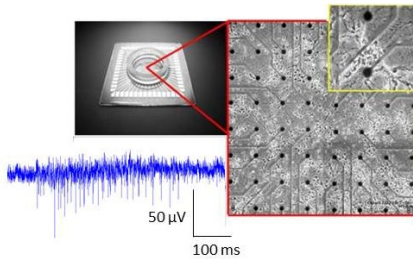
Oxidatieve stress



Eiwitklontering (Dotblot)



Signaaloeverdracht



Hersenen in een mal

SCA1, SCA3, SCA7

Patienten:

SCA7



Celmodellen:



SCA1

Klinische trials



Diermodellen:

SCA3



Het SCA1 team



Klaas Russcher
Patiëntvertegenwoordiger



Frank van der Steeg
Patiëntvertegenwoordiger



Jeannette Gerritsen
Patiëntvertegenwoordiger/communicatie



Nicole Datson
Onderzoeker



Anne Bechet
Medicijn ontwikkelaar



Bart van de Warrenburg
Neuroloog



Teije van Prooije
Neuroloog in opleiding



Kirsten Kapteijns
Onderzoeker in opleiding



Willeke van Roon-Mom
Onderzoeker



Ronald Buijsen
Onderzoeker



Adam Vogel
Sprak/taalpatholoog en CEO

Antisense oligonucleotides



Autosomaal dominant

Verlies balans en coordinatie

Spraak- en slikproblemen

Verstoorde oogbewegingen

Cognitieve achteruitgang

Uiteindelijk: verlies mobiliteit

Eerste symptomen rond 20 – 40 levensjaar

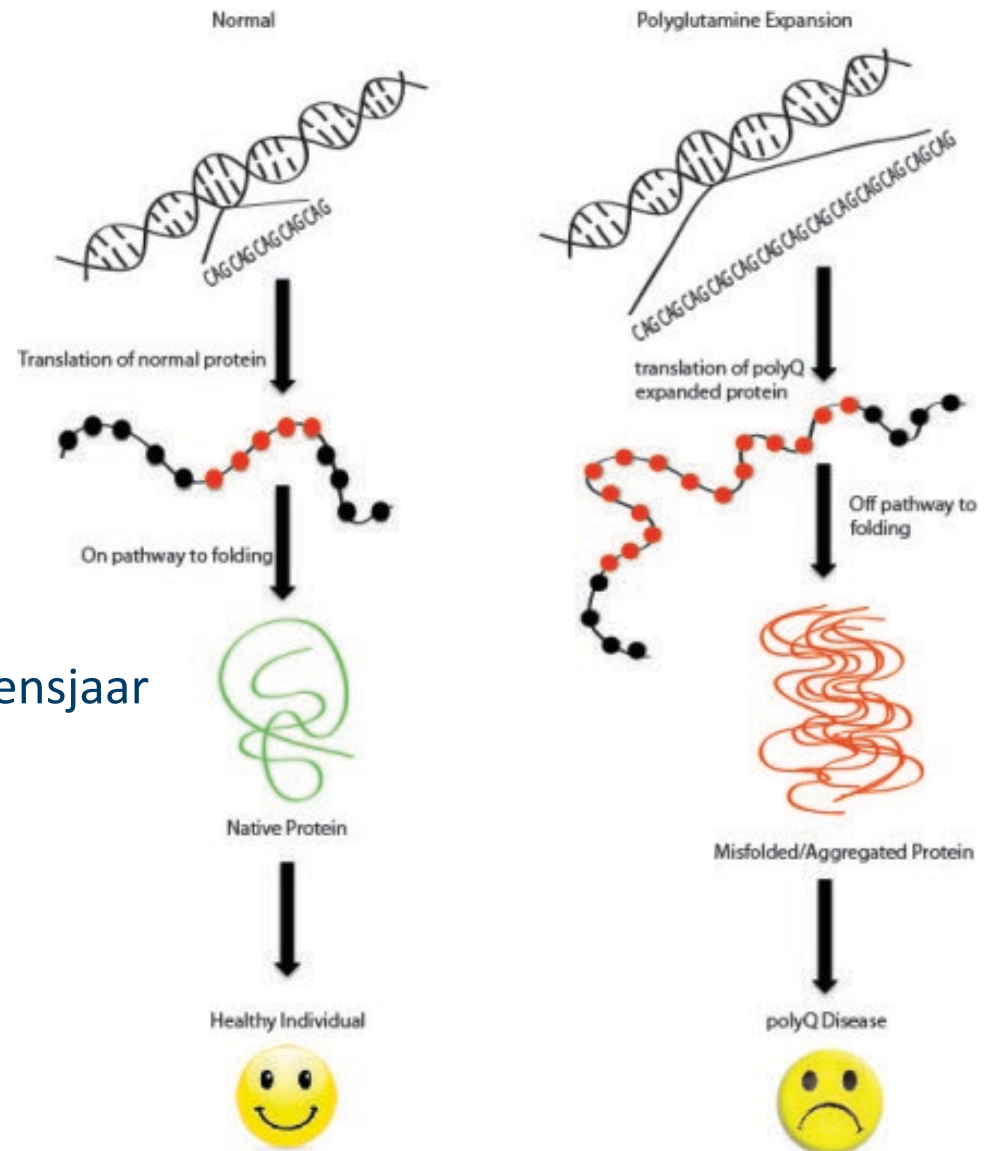
Vroegtijdig overlijden

Occurrence 1:100,000

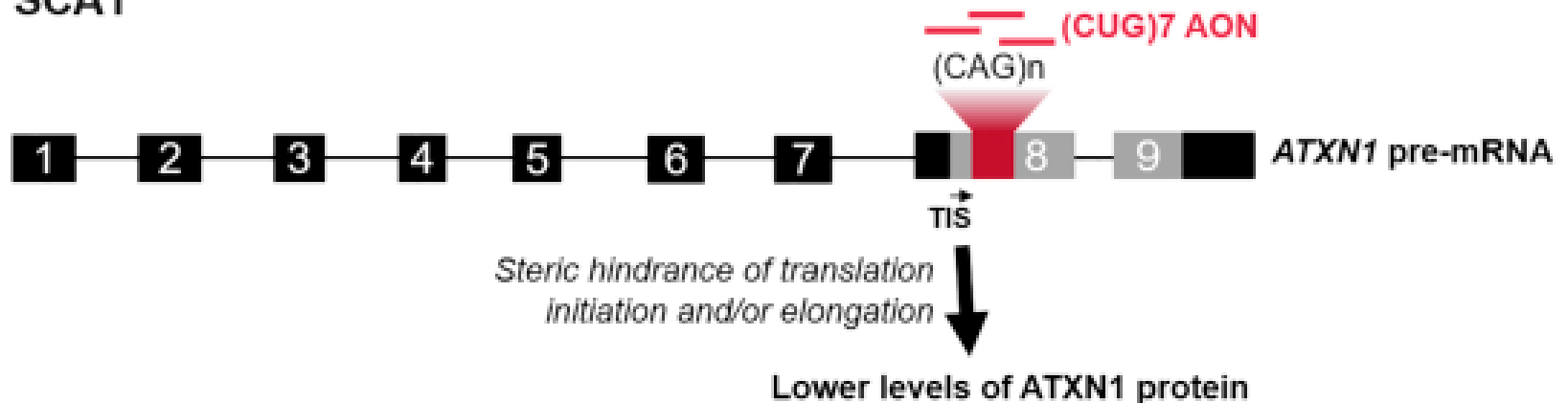
Patient populatie:

+/- 70,000

+/- 160

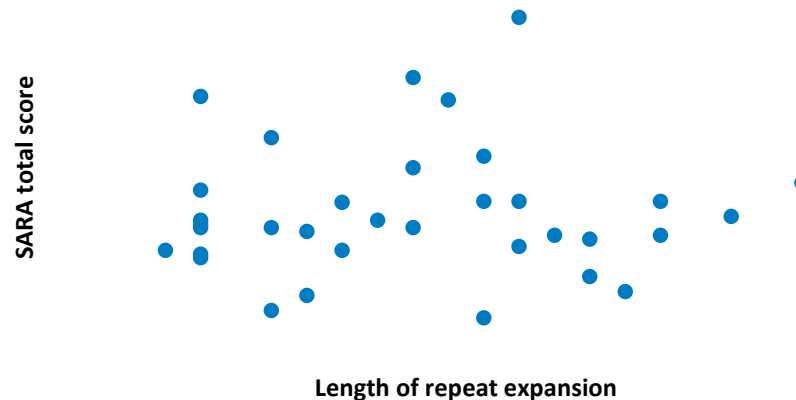


SCA1

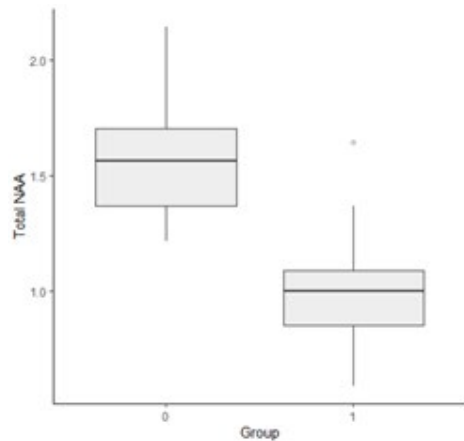


Participants		Total		MRI	Blood	CSF
SCA1		34 participants		29	34	22
Healthy volunteers		20 participants		20	20	nvt
Group characteristics	Mean age	SD age	% men	SARA range	Length of repeat expansion	
SCA1	49,7	13,4	53	0 - 40	39 - 57	
Healthy volunteers	48,4	12,5	55	0 - 1	-	

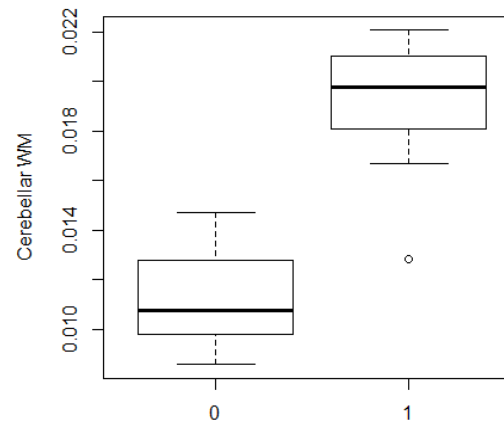
Distribution SARA & repeat length



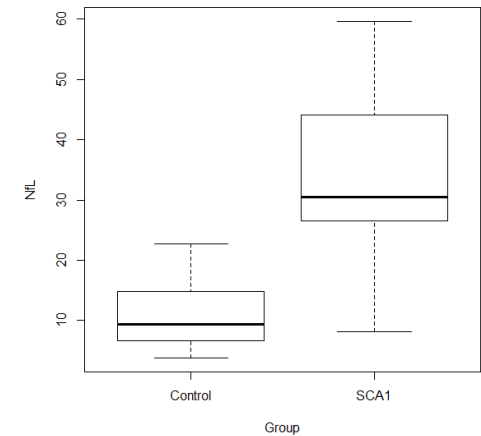
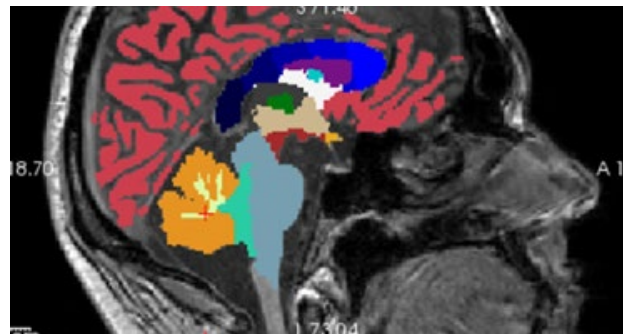
Spectroscopy



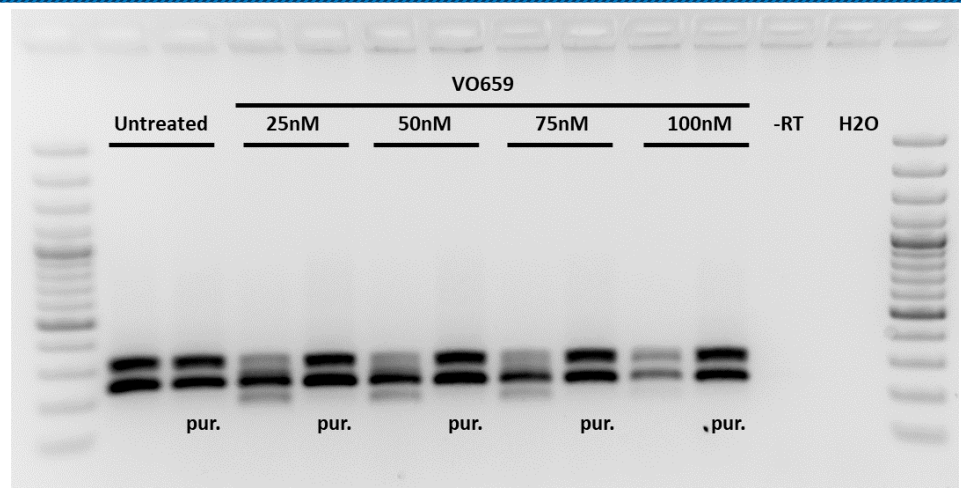
Volumetrics



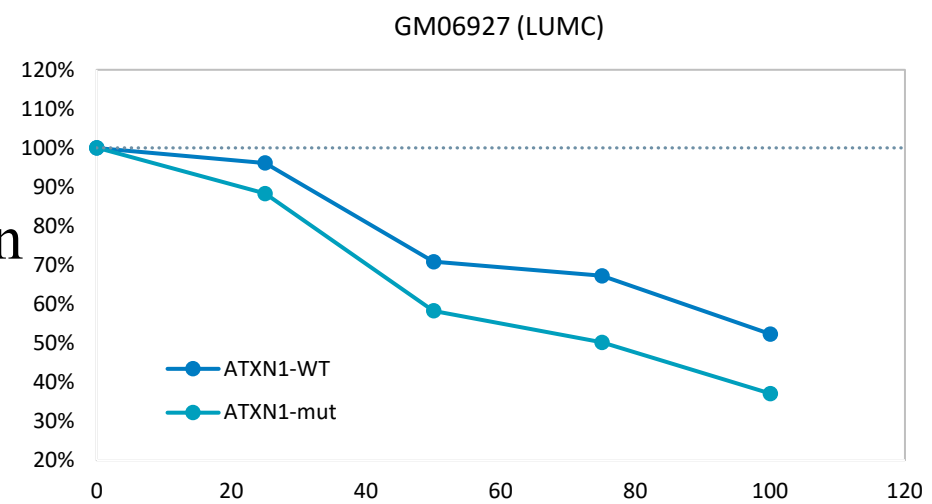
SCA1 vs Control



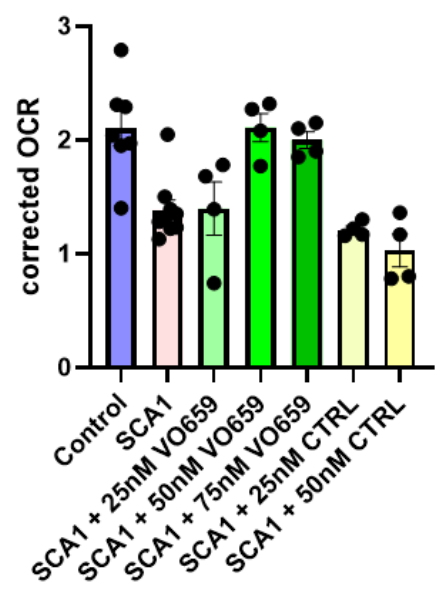
RNA



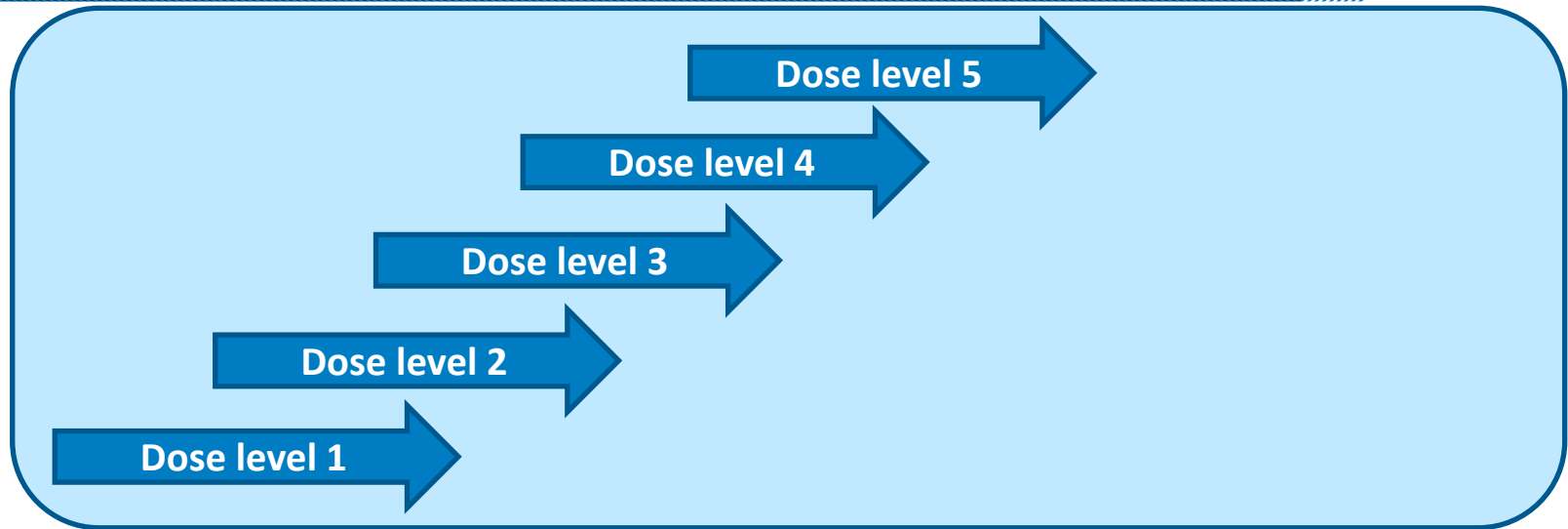
protein



ATP levels



Geplande fase I/IIa SCA1 klinische studie



Uitleesmaten:

**Afkomstig uit de natuurlijk beloop
studie**

Waar kan je ons volgen?



<https://www.sca1research.nl/>

Webinar over onderzoek

https://youtu.be/qzyepw_osPY

<https://youtu.be/Wdgo-gxgVfA>

12-01-2021

Q&A session

<https://nl-nl.facebook.com/Hersenziekte-SCA1-447272095458068/>

<https://www.hersenziekte-sca1.nl/>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Patient-Customized Oligonucleotide Therapy
for a Rare Genetic Disease



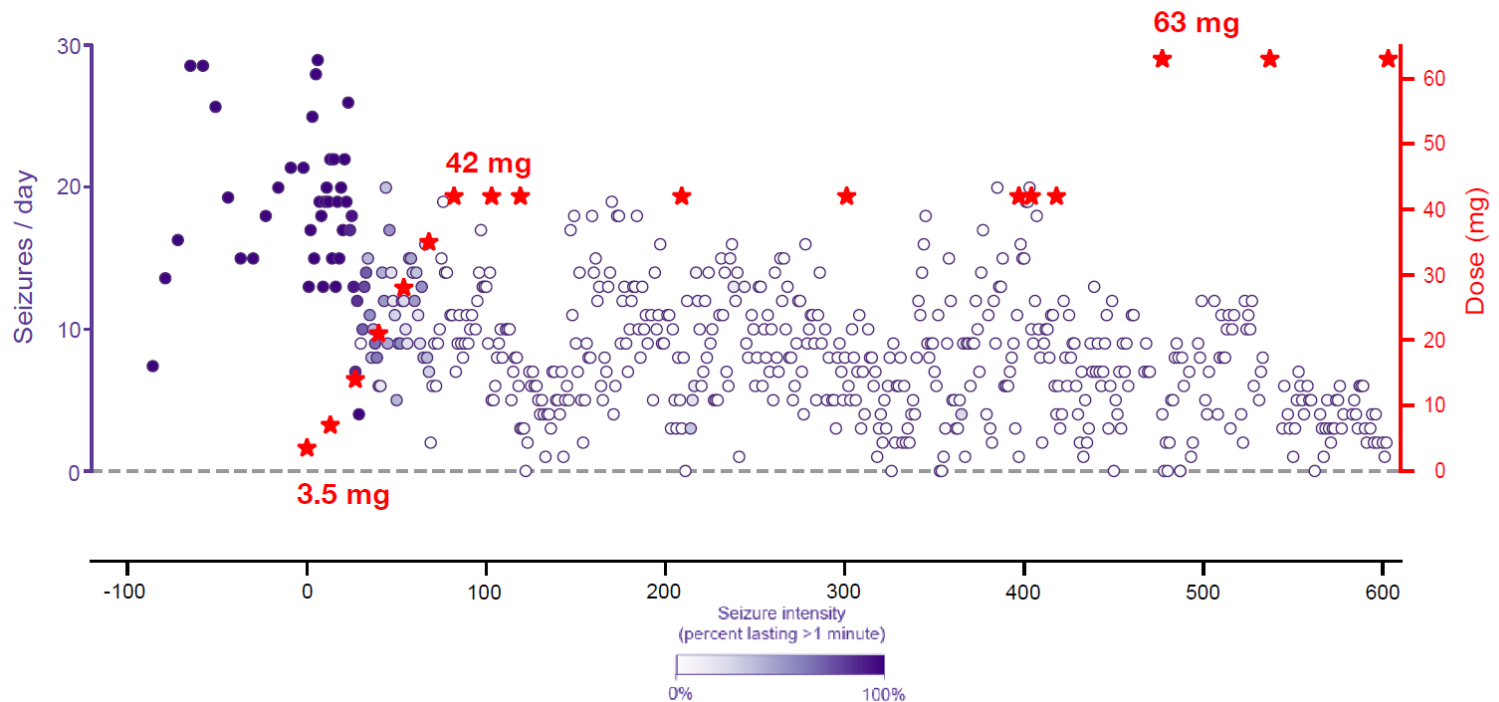
1

y
e
a
r

- Genetische fout gevonden
- AON gemaakt
- Getests in cellen
- Overleg met FDA: rat tox
- Investigational new drug application
- Eerste nieuwe behandeling

Milasen: meten wat er na behandeling gebeurt

Milasen treatment: first two years



Wat als iemand ataxie heft die wordt veroorzaakt door een fout in het DNA die in minder dan 5 patienten over de hele wereld voorkomt?

Zo een ziekte is zo zeldzaam, dat bedrijven niet geïnteresseerd zijn om een medicijn te ontwikkelen.

Het is niet mogelijk om klassieke klinische studies te doen

In Europa, is het niet mogelijk om zo een medicijn te registreren door het European Medicine Agency (EMA)

The Dutch Center for RNA Therapeutics

- The Dutch Center for RNA Therapeutics (DCRT) is een non-profit consortium
- Het doel is om RNA behandelingen op maat te maken voor patienten met ultra zeldzame erfelijke aandoeningen van het oog en de hersenen
- Voor vragen kun je terecht op RNAtherapy.nl of DCRT@lumc.nl



Radboudumc

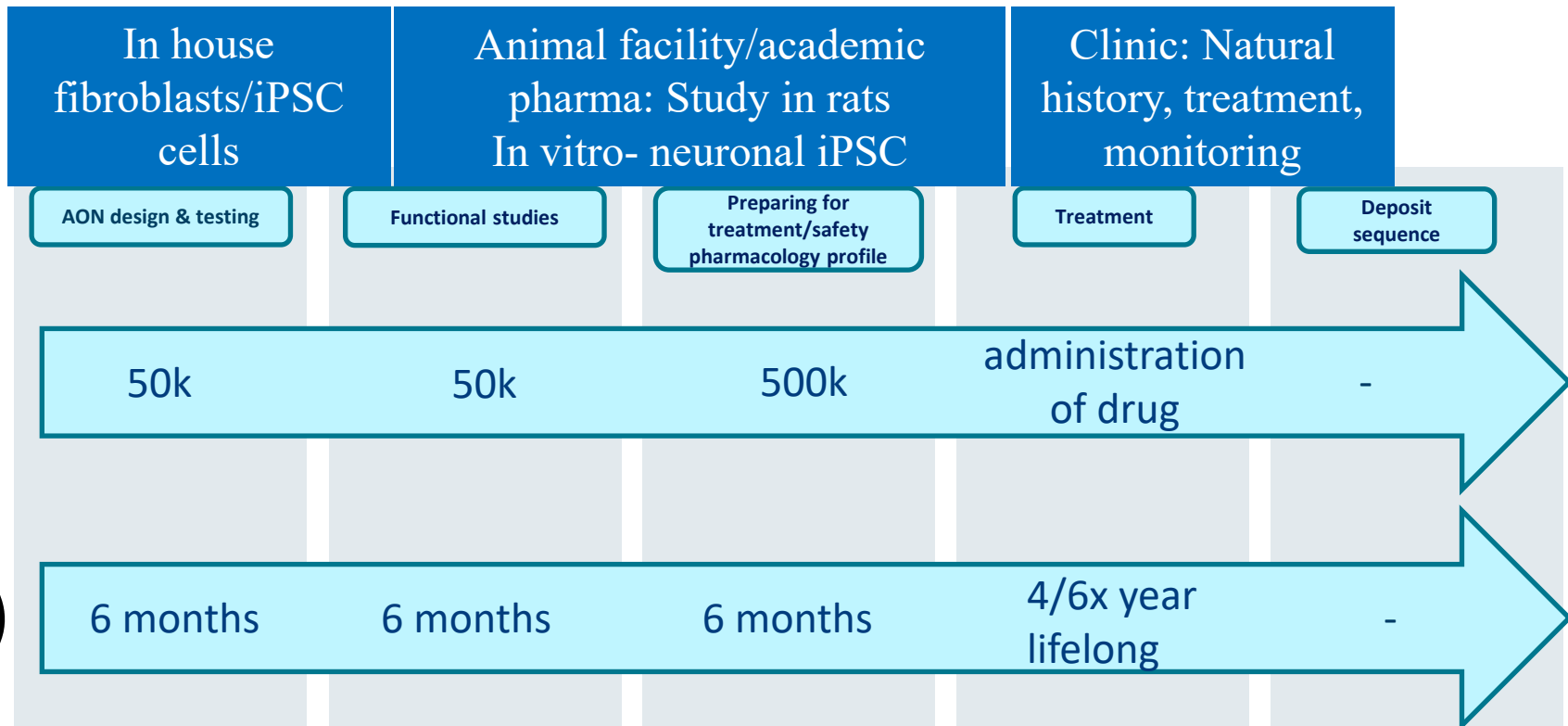


- Mutaties moeten heel zeldzaam (uniek) zijn
- De ziekte moet sterk progressief zijn
- De AON moet de gewone eiwitexpressie kunnen herstellen
- Organen die aangedaan zijn: oog of brein
- Patient moet voordeel hebben van behandeling
- Patient moet bereid zijn experimentele behandeling te ondergaan

Europese wet en regelgeving is anders dan in de VS

- Onder artsen verklaring: geen goedkeuring van EMA
 - We krijgen wel advies van EMA en CBG
- Apotheek van het ziekenhuis kan bereiding medicijn doen
- Preklinische studies en veiligheidsstudies zoveel mogelijk in universitaire laboratoria doen
- Voor nu: geld van de UMCs
- In de toekomst: vergoeding door Zorginstituut Nederland

Hoe lang is het ontwikkeltraject



Van Nederland naar Europa



EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Annemieke Aartsma-Rus



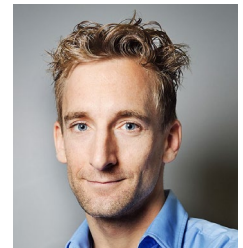
Willeke van Roon-Mom



Holm Graessner



Rebecca Schule



Matthis Synofzik