

Voorspellen, vertragen en genezen van de Ziekte van Huntington en Ataxie SCA1 en SCA3. Onderzoek in het kader van de Nationale Wetenschapsagenda

Inleiding

De Ziekte van Huntington (ZvH) en verschillende types van spinocerebellaire ataxie (SCA) zijn autosomaal dominant overerfelijke aandoeningen, die veroorzaakt worden door een zelfde soort DNA-fout, die leidt tot de aanmaak van een klontergevoelig eiwit in hersencellen. ZvH en SCA zijn verwoestende ziekten. Patiënten ervaren een zeer invaliderende, progressieve achteruitgang. Spoedig nadat de ziekte zich geopenbaard heeft, leiden motorische problemen tot arbeidsongeschiktheid en nemen sociale activiteiten, waaronder sporten, af. De patiënt belandt in de rolstoel en raakt uiteindelijk aan het bed gekluisterd. Bovendien ondergaan patiënten mentale en gedragsveranderingen, en cognitieve achteruitgang. Meestal worden patiënten aanvankelijk thuis verzorgd, maar zij eindigen vaak in een zorginstelling zoals een verpleeghuis, aangezien zij uiteindelijk 24 uur per dag ondersteuning nodig hebben. Naast de belasting voor de patiënt, legt dit een enorme druk op familie en zorgverleners. Ook is er de psychologische last van kinderen die het risico lopen de ziekte te erven.

Het is duidelijk dat dit allemaal zou veranderen als er betere vooruitzichten voor behandelingen zouden bestaan en per persoon voorspellingen op maat gegeven zouden kunnen worden over de aanvang van de ziekte, evenals betrouwbare richtlijnen om de juiste interventies te kiezen en op het juiste moment te plannen. Dat zou bij patiënten niet alleen de angst dat de ziekte begint verminderen (en daarmee de kwaliteit van gezonde levensjaren aanzienlijk vergroten), maar ook het risico op bijverschijnselen van levenslange behandelingen, die veel medische interventies - ondanks hun effectiviteit - met zich meebrengen. Als zo'n vooruitzicht zou bestaan, zouden familieleden die risico lopen eerder bereid zijn zich te laten testen en kunnen zij óf een minder stressvol leven leiden óf begeleiding krijgen bij cruciale beslissingen in hun leven.

Uitdagingen

Tot op heden zijn er geen behandelingen die de ziekten stoppen of de achteruitgang kunnen remmen. Maar er zijn hoopgevende onderzoeken gestart met experimentele behandelingen, via ruggenprikken of een eenmalige toediening in de hersenen, om de aanmaak van de ziekte veroorzakende eiwitten te remmen. Voordat deze behandelingen echter veilig en gericht kunnen worden toegepast, moet een aantal belangrijke vragen worden beantwoord:

1. WELKE alternatieve therapeutische strategieën kunnen ontwikkeld worden om het schadelijke eiwit te verlagen, liefst met een toediening die minder invasief is, zoals een pil die in het gehele lichaam werkt en door iedere gendragers en patiënt te gebruiken is?
2. WIE zal baat hebben bij deze therapieën? Kan het begin en verloop van de ziekte beter voorspeld worden voor iedere patiënt afzonderlijk? Patiënten met deze hersenziekten worden onderverdeeld in drie groepen: de groep waarbij de ziekte aanvangt op volwassen leeftijd, de groep waarbij de eerste tekenen van de ziekte zich openbaren op zeer jonge leeftijd, en de groep die niet altijd ziekteverschijnselen krijgt, maar wel de ziekte kan overdragen. Er is nauwkeurig inzicht nodig in de vatbaarheid van de individuele patiënt en de bepalende factoren voor de beginleeftijd om te kunnen vaststellen of de behandelingen voor elk van de drie groepen even effectief zijn.
3. WANNEER gaat de behandeling beginnen? Wat is daar het optimale moment voor? Kan de nauwkeurigheid van de voorspelling van de eerste ziektesymptomen verbeterd worden, om zo de start van de therapie beter te plannen en de patiëntenzorg te regelen, evenals de ziekte te voorkomen, uit te stellen of af te remmen?
4. WAT zijn de juiste modellen om begin en verloop van de ziekte beter te voorspellen voor iedere patiënt afzonderlijk? Er is nu nog een kloof tussen gebruikte cel- en proefdiermodellen in het laboratorium en de gendragers en patiënten. Celmodellen die makkelijk hanteerbaar zijn in het laboratorium komen niet overeen met echte hersencellen in de mens. Bovendien willen we minder proefdiergebruik. Kan men in de biomedische wetenschapslaboratoria data verzamelen en verwerken, en verbanden blootleggen met behulp van bijvoorbeeld kunstmatige intelligentie (AI) en zonder gebruikmaking van dierproeven?
5. HOE kunnen gendragers geholpen worden bij het nemen van persoonlijke beslissingen met betrekking tot behandelingsmogelijkheden en levensplanning. Willen gendragers wel preciezere informatie over aanvangsleeftijd en ziekteverloop? Hoe zal dit hun gezinsplanning beïnvloeden? Zal de nieuwe informatie een vereiste blijken voor een betere behandeling? Nu nog rust er een enorm taboe op de ziekten, waardoor die te vaak stilzwijgend binnen families worden doorgegeven. Naar verwachting zal genetisch testen gangbaarder worden als een preventieve of curatieve behandeling in beeld komt. Dan is het van

belang parallel aan de vroege onderzoeksfase te zorgen voor ethische richtlijnen en ethische begeleiding bij de dilemma's die zullen ontstaan.

Het consortium

Om alle vragen in één samenhangende studie te behandelen, besloten diverse organisaties de krachten te bundelen in een consortium: onderzoekers en artsen van diverse Nederlandse universiteiten, verschillende HBO opleidingen, ethici, biotechnologische bedrijven, patiëntenverenigingen en stichting Proefdiervrij gaan samenwerken in deze studie met de naam CureQ, met als doel een persoonsgerichte aanpak en behandeling mogelijk te maken voor Huntington en SCAs. Het totaalbudget van het onderzoek bedraagt €5,5 miljoen, waarvan €4,7 miljoen wordt gesubsidieerd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek. De beoogde doorbraken in nieuwe therapeutische strategieën gecombineerd met het gebruik van gekweekte hersencel modellen van gendragers moet leiden tot persoonsgerichte behandelingen en perspectief voor risicodragers en gendragers, alsook hun familie.

Het onderzoek

Het consortium wil een zogenaamd landschapsmodel maken waarbij cellen van gendragers en patiënten worden geïsoleerd (uit de urine of de huid), en vervolgens tot een stamcel worden omgevormd die doorgroeit tot hersencellen. Daarmee kan men letterlijk menselijke hersencellen in het laboratorium laten groeien tot kleine structuren (organoids genoemd, enkele millimeters in doorsnee). Vervolgens worden organoids met verschillende mutaties met elkaar vergeleken: waarin verschillen ze qua structuur en opbouw, onderlinge verbindingen, stoffen die ze uitscheiden... Op deze manier wordt een landschapskaart gevormd waarbij een verandering van de mutatie (van gezond naar late variant, volwassen variant en jeugdform) gerelateerd wordt aan veranderingen in eigenschappen van de organoids (onderdeel 1). Vervolgens worden cellen afkomstig van patiënten langs deze meetlat gelegd. Hiervoor worden van verschillende groepen gendragers en patiënten cellen afgenomen - na toestemming uiteraard (onderdeel 2). De onderzoekers weten van elke patiënt de mutatie, wanneer hij/zij ziek is geworden, de ernst van de symptomen, en hebben ook gegevens van MRI scans van de hersenen, en metingen uit het ruggenmergvocht. Hiermee breiden zij de landschapskaart uit, om zo veranderingen die ze meten in organoids te relateren aan mutatie, begin en ernst van de ziekte (onderdeel 3). Deze landschapskaart wordt onder meer gebruikt om nieuwe potentiële therapeutische strategieën te testen. Deze strategieën mikken op het verlagen van de aanmaak, of het verbeteren van de afbraak van het mutante eiwit, om daarmee het eiwit te verlagen en de ziekte te remmen, uit te stellen of te voorkomen (onderdeel 4). Voor deze groepen zijn de organoids essentieel om selectiviteit en effectiviteit van hun mogelijke therapie te bepalen. Daarnaast hopen de onderzoekers ook dat dit model straks de ziekte beter kan voorspellen, want bij genetische diagnostiek van een risicodrager wordt het dan mogelijk de cellen van deze risicodrager te vergelijken met het landschapsmodel, om zo een betere diagnostiek en bepaling van de start van de ziekte (en start van een therapie) mogelijk te maken.

Ook zullen verschillende aspecten worden meegenomen in opleidingen van de onderzoekers van morgen. Lesprogramma's zoals het leren werken met organoids, maar ook het gebruik van AI (artificial intelligence) om te zoeken naar patronen tussen verschillende metingen van verschillende organoids om het landschapsmodel te maken, en de data goed op te slaan voor hergebruik (onderdeel 5). De ethiek rondom deze technieken en consequenties wordt uitgevoerd in afstemming met ervaren psychologen die werken bij de verschillende expertise centra (onderdeel 6).

Leden van het consortium:

- Amsterdam UMC (Eric Reits, hoofdaanvrager en onderzoeksleider)
- ADCA/Ataxie Vereniging Nederland
- Campagneteam Huntington
- Erasmus MC (Ineke Bolt)
- Hanze Hogeschool
- Hogeschool van Amsterdam
- Leiden UMC (Willeke van Roon-Mom, Moniek Mulder, Susanne de Bot)
- Maastricht UMC+ (Mayke Oosterloo)
- Prinses Máxima Centrum (Willianne Vonk)
- Radboudumc (Bart van de Warrenburg)
- Stichting Proefdiervrij

- UMC Groningen (Harm Kampinga, Berry Kremer)
- VectorY
- Vereniging van Huntington
- Vico Therapeutics