VERSLAG DOOR GABRIËLLE DONNÉ-OP DEN KELDER

SCA1 Familiedag 26 mei 2018, de Weistaar in Maarsbergen

Voortgang van het SCA1-onderzoek aan het UMC Leiden

Start van het onderzoek

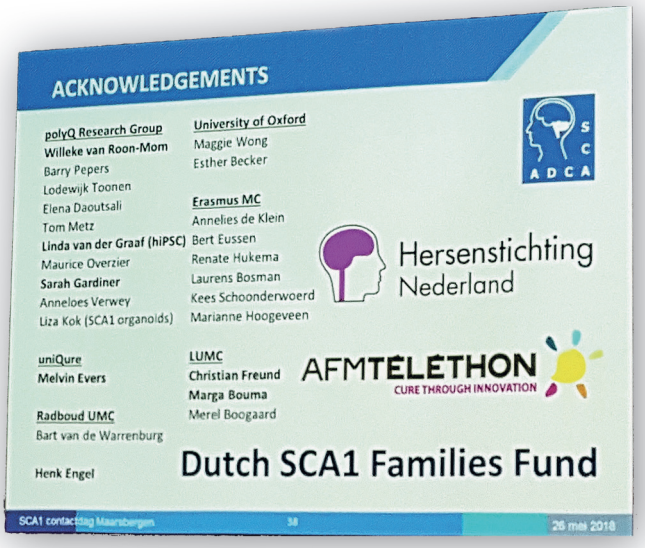
Op 26 mei 2018 kwamen 18 SCA1-families in Maarsbergen bij elkaar om te luisteren naar de voortgang van het vooral door deze families gefinancierde onderzoek. Binnen 5 maanden brachten ze een startbedrag van € 150.000 bij elkaar. De Hersenstichting faciliteerde het initiatief en het LUMC bleek bereid om het onderzoek gebaseerd op AON therapie en onder leiding van medisch bioloog Willeke van Roon-Mom uit te voeren. Uiteindelijk werd een bedrag van € 282.758 bij elkaar gebracht. Tijdens deze bijeenkomst werden belangrijke resultaten gepresenteerd door onderzoeker dr. Ronald Buijsen en Willeke van Roon-Mom zelf. Klinisch-chemicus dr. Henk Engel leidde de dag in.

Onderzoek op het LUMC

In het eerste jaar zijn van gezonde vrijwilligers en patiënten huidbiopten afgenomen om er vervolgens zenuwcellen uit te ontwikkelen. Op deze zenuwcellen kan de werking van potentiële medicijnen getest worden. Bij een positief resultaat worden deze mogelijke medicijnen in een later stadium ook in diermodellen getest.

AON's

In het LUMC wordt gewerkt met de zogeheten 'antisense' techniek. Er worden 'antisense oligonucleotiden (AON's)' ontwikkeld, die voorkomen dat het 'foute' (polyQ) eiwit aangemaakt wordt. Naast het LUMC werken nog twee andere (Amerikaanse) instituten met deze techniek aan SCA1. Momenteel zijn er over de hele wereld vijf AON's geregistreerd als medicijn waaronder nusinersen/spinraza™ ontwikkeld door Biogen/Ionis voor behandeling van de kinderziekte SMA (Spinale Musculaire Atrofie). Er zijn inmiddels 20 AON's in klinische studies, onder andere voor de behandeling van Huntington, een ziekte gerelateerd aan ADCA/SCA. Begin 2018 heeft IONIS een persbericht uitgebracht waarin werd gemeld dat in het hersenvocht van behandelde Huntington patiënten minder schadelijke eiwit, dat de ziekte van Huntington veroorzaakt, aanwezig was. Het aantal proefpersonen was nog niet erg groot en de testperiode kort, maar de resultaten stemmen hoopvol.



Ataxine-1 eiwit

Willeke van Roon-Mom geeft aan dat het onderzoek bij het LUMC gericht is op het ataxine-1 eiwit. Bij SCA1 patiënten wordt er een klontering van dit eiwit in de kleine hersenen waargenomen

Vervolg op volgende pagina >

waardoor hersencellen, die belangrijk zijn voor de motoriek, afsterven. Binnen de onderzoeksgroep van Willeke van Roon-Mom worden ideeën uitgeprobeerd in humane hersencellen die zich onder bepaalde condities ontwikkelen uit huidbiopten van gezonde vrijwilligers of patiënten.

Eiwitklontering

Voor 'foutieve' (polyQ) eiwitten is eiwitaggregatie kenmerkend. De oorzaak van de productie van deze foutieve eiwitten ligt in ons genetisch materiaal, het DNA. DNA, dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van eiwitten zoals het 'foutieve' ataxine-1 eiwit, bevat mutaties waardoor het eiwit op bepaalde plekken meer aminozuren (polyQ) bevat dan het niet-gemuteerde eiwit. Het eiwit klontert en kan zijn functie niet vervullen.

Onderwijs

Aan het LUMC wordt binnen de Biomedische Wetenschappen ook onderwijs gegeven op het terrein van hersengerelateerde aandoeningen. Het gaat om een 4-weekse cursus aan Master studenten.

Uitbreiding Onderzoek

Het SCA1 onderzoek breidt zich uit! Dit is het gevolg van de eerste publicatie over het SCA1-onderzoek. Het LUMC heeft onder strikte (geheimhoudings) voorwaarden huidcellen gedeeld met het Erasmus MC (groep van Hukema). Ook met onderzoeker Bosman wordt samengewerkt op het terrein van dierproeven. Resultaten en Methodes worden teruggekoppeld en er mag geen geld aan het onderzoek verdiend worden. De samenwerking dient ten goede te komen aan kennis over de ziekte.

Internationaal

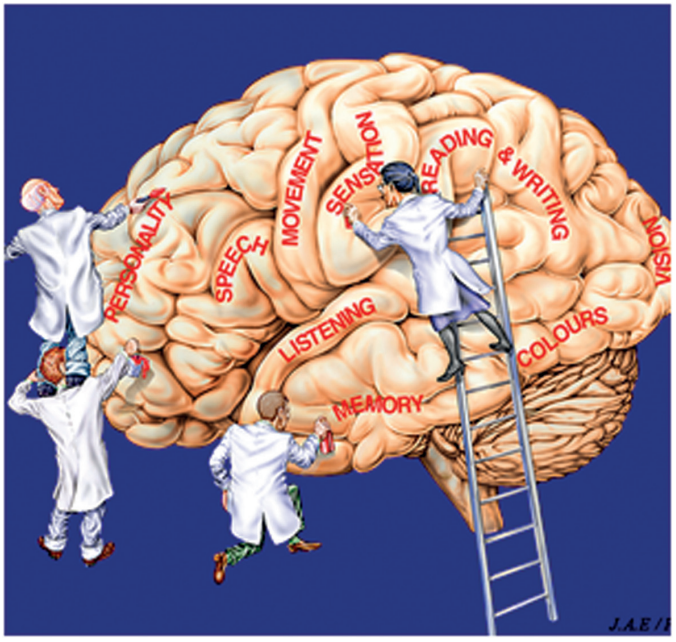
Ook op internationaal terrein wordt samengewerkt: de Yale University gaat onderzoek doen naar het SCA1-ziektemechanisme. CEKTH uit Griekenland wil een therapie ontwikkelen.

Octrooi aanvraag

Het LUMC is gestart met het beschermen van het Intellectuele Eigendom van de techniek van het zogeheten 'ataxie-1 exon skippen' en het verlagen van het percentage 'foutief' eiwit.

Mijlpalen

Onderzoeker Ronald Buijsen geeft gedetailleerd alle stadia aan die het project toe nu heeft doorlopen. Medio 2016 stond de lekensamenvatting op papier, werd financiering opgepakt en toestemming van de Medisch Ethische Commissie verkregen. Eind 2016 startte



het onderzoek en werden de eerste huidbiopten afgenomen van gezonde vrijwilligers en patiënten. Binnen de onderzoeksgroep werden al snel nieuwe ideeën ontwikkeld. Een daarvan

Vervolg op volgende pagina >

had te maken met de ontwikkeling van AON's waardoor de vorming van 'foutieve' ataxine-1 eiwitten kan worden voorkomen. Een tweede idee had betrekking op het verwijderen van het polyQ stukje uit het 'foutieve' eiwit en een derde idee op het corrigeren van het gemuteerde DNA.
Ronald licht de ontwikkeling van hersencellen uit huidbiopten toe. In 2012 werd de Nobelprijs voor Fysiologie en Geneeskunde toegekend aan John Gurdon en Shinya Yamanaka voor de herprogrammering van volwassen cellen (zoals huidcellen) naar pluripotente stamcellen.

Toekomst

Er zijn nieuwe projectvoorstellen ingediend, waarin gezocht wordt naar verschillen op DNA/RNA niveau tussen gezonde vrijwilligers en patiënten, naar verschil in eiwitopeenhopingen, signaaloverdracht en bio-energetica. Van belang is om te testen of de verschillen verdwijnen in de aanwezigheid van AON's. Samen met het Erasmus MC gaan dierproeven uitgevoerd worden. Het effect van de toediening van AON's zal gemonitord worden. Eind 2018 worden de eerste resultaten verwacht.

Planning 2019

Fondsen worden momenteel aangeschreven. De onderzoeksgroep wil zeer vele AON's testen om zo de meest efficiënte AON te ontwikkelen. ADCA/SCA heeft zijn oorzaak in het afsterven van zenuwcellen in de kleine hersenen (cerebellum), met name de Purkinje cellen. Om die reden wil de onderzoeksgroep deze hersencellen gaan ontwikkelen om AON's op te testen. Samenwerking met Oxford wordt gezocht. Uiteindelijk wil men minibreintjes ontwikkelen (cerebellaire organoids), een driedimensionaal brein met voor het cerebellum relevante cellen waarop de AON's getest kunnen gaan worden.

Conclusie

Na 1,5 jaar onderzoek is er resultaat bereikt. Er is een potente AON ontwikkeld. Dit AON zal in muizen getest gaan worden. Hoe potent het AON is, mag pas bekend gemaakt worden op het moment dat het octrooi gehonoreerd is. De SCA1 familie zal als eerste geïnformeerd worden!

Hoopgevend

Het is hoopgevend dat er momen-teel veel aandacht is voor hersen-gerelateerde ziektes. Redenen zijn dat AON's makkelijk in het hersenvocht ingebracht kunnen worden, er kleine hoeveelheden nodig zijn, ze langere tijd in de hersenen aanwezig blijven door het aanwezig zijn van een bloed/hersen barrière en (daardoor) niet afgebroken kunnen worden door de lever.

Afsluiting

De dag werd afgesloten met een gezellige borrel en napraten over mogelijk toekomstig onderzoek en financiering daarvan. Er werden verschillende ideeën geopperd voor kleinere (pilot) studies die ook voor SCA-onderzoek tot belangrijke resultaten kunnen leiden. Jeannette Gerritsen, de belangrijkste organisator van fondsenwerving acties, lichtte persoonlijk enkele van haar - zeer tijdrovende - acties toe.

S C A
A D C A
www.ataxie.nl

L U M C