

Interview

A photograph of four men standing around a hospital bed. The bed is white with a blue patterned sheet and a black metal canopy structure above it. The men are dressed in business-casual attire. The background is a plain, light-colored wall.

Gentherapie voor zeldzame ziekte

In gesprek met dr. Piter Bosma
en dr. Sem Aronson

Door Ingrid Lutke Schipholt

Crigler-Najjar is een leverziekte die geelzucht veroorzaakt. Patiënten moeten dagelijks een tijd onder blauw licht liggen dat de gele kleurstof afbreekt. Zo niet, dan overlijden ze. Piter Bosma en Sem Aronson richten hun hoop op genterapie.

Piter Bosma werkt sinds 1991 als moleculair bioloog bij het AMC. Hij promoveerde in Leiden en is verbonden aan het Tytgat Instituut. Bosma leidt de klinische studie naar genterapie voor erfelijke hyperbilirubinemie. Sem Aronson is arts en werkt sinds 2014 in het AMC als promovendus aan onderzoek naar genterapie voor het Crigler-Najjar syndroom. Zijn promotor is hepatoloog prof.dr. Ulrich Beuers.

Moleculair bioloog Piter Bosma en arts Sem Aronson beleven eind april een hoogtepunt in de zoektocht naar een behandeling waarmee ze de leverziekte Crigler-Najjar kunnen genezen. Ze starten een trial waarin patiënten genterapie krijgen: daarbij wordt een vector (een virus waaruit het schadelijke DNA is gehaald en waaraan een genezend gen is toegevoegd) in hun bloedbaan gespoten.

Crigler-Najjar (CN) is zeldzaam en komt bij één op de miljoen mensen voor. "De lever kan een specifiek eiwit niet produceren dat nodig is voor de afvoer van bilirubine, een geel gekleurde afvalstof", vertelt Sem Aronson. "Patiënten zijn erg geel en moeten hun hele leven lang 's nachts onder een blauwe lamp slapen. Dit blauwe licht zorgt ervoor dat bilirubine wel kan worden afgevoerd. Volwassenen moeten soms tien tot twaalf uur per etmaal onder het blauwe licht liggen, wil het afdoende effect hebben op de verwerking van bilirubine."

Bosma legt uit hoe de trial in zijn werk gaat: "De eerste drie maanden krijgen de patiënten nog geen genterapie, maar volgen we ze om te bepalen hoe hoog het bilirubine-niveau is bij de behandeling met blauw licht. Daarna dienen we de vector toe. Het virus weet zelf de lever te vinden en doet daar zijn werk."

"De patiënten zijn dus hun eigen controlegroep", vult Aronson aan. "Dat moet omdat er maar weinig zijn; er doen waarschijnlijk zes patiënten in Nederland mee."

Het AMC en het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam werken in deze studie samen. De overige elf tot veertien patiënten komen uit Frankrijk, Italië en Duitsland.

"Het onderzoek gebeurt alleen bij volwassenen en adolescenten omdat de kinderlever nog niet rijp is voor deze vorm van genterapie", vervolgt Aronson. "De cellen in de lever van kleine kinderen delen zich, waardoor het effect van de behandeling kortdurend is."

Het bed met blauw licht waaronder de patiënten gedurende de trial in het ziekenhuis slapen, is gefabriceerd door de vader van een CN-patiëntje. Hij had het bed ontworpen zodat zijn kind ook op vakantie de blauwlichtbehandeling kon krijgen. Het licht van dit model is

in intensiteit en werkingstijd te regelen. Nu kunnen de onderzoekers in de ziekenhuissetting het licht zodanig instellen dat het de thuissituatie van de proefpersonen evenaart. Dat is bij andere lichtbedden niet mogelijk.

"Een patiënt kan vooralsnog maar één keer in zijn leven deze therapie krijgen"

De genterapie is overigens niet gevaarlijk, benadrukt Bosma. "Alles wat schadelijk zou kunnen zijn, is uit de vector gesloopt. Er zit geen virusmateriaal meer in. We gebruiken alleen het lege omhulsel. De vector kan dus niet vermenigvuldigen. Een patiënt kan vooralsnog maar één keer in zijn leven deze therapie krijgen, want het lichaam maakt afweerstoffen aan tegen de lichaamsvreemde vector. Wanneer we een tijd later de therapie zouden herhalen, heeft de patiënt antistoffen tegen deze vector, waardoor deze de lever niet bereikt. Bij ratten blijkt het heel goed te werken, dus we hebben er alle hoop op dat het in mensen ook succesvol is. Saillant detail is dat de ziekte als eerste ontdekt is in ratten en pas veel later bij mensen."

Volgens Aronson is de productie van de vector de reden dat de trial enkele jaren op zich liet wachten. "We hadden een model. Maar uit een Brits onderzoek bij hemofilie-patiënten maakten we toen op dat de door ons gekozen dosis te laag was. Het verhogen van de efficiëntie van de productie was nodig om voldoende vector te kunnen maken voor een hogere dosis. Inmiddels is de productie afgerond. Zodra alle toestemmingen er zijn, starten we. Na de trial gaan we een traject in om de therapie officieel geregistreerd te krijgen bij het Europees registratiekantoor EMA."

Vanwege die gezamenlijke registratie en om de trial met zo veel mogelijk patiënten te kunnen doen, is er een consortium gevormd met Frankrijk, Duitsland en Italië. Begin april kwamen alle betrokken onderzoekers bij elkaar in het Tytgat Instituut om de start van de trial voor te bereiden.