

Onderzoek betere spierkwaliteit bij erfelijke spierdystrofieën

In 2018 heeft het Prinses Beatrix Spierfonds samen met Spieren voor Spieren geld beschikbaar gesteld voor nieuw onderzoek. Dr. Maaïke van Putten, senior onderzoeker in het LUMC, gaat op zoek naar een manier om spierkwaliteit bij een aantal erfelijke spierziekten te verbeteren.

“Als je een vorm van erfelijke spierdystrofie hebt, zoals de ziekte van Duchenne of limb girdle spierdystrofie, raken je spieren beschadigd tijdens dagelijks gebruik. Zodra het zelfherstellend vermogen van de spiervezels is uitgeput, worden ze vervangen door vet en littekenweefsel”, legt Van Putten uit. “Je houdt dus steeds minder gezonde spiercellen over en daardoor verlies je ook steeds meer spierkracht.”

HET REMMEN VAN DE VORMING VAN VET EN BINDWEEFSEL

Mensen met de ziekte van Duchenne missen door een erfelijke fout een belangrijk eiwit dat de spieren beschermt tegen afbraak: dystrofine. Dat is voor een deel te herstellen met een bepaalde techniek, exon skipping. Maar er is meer aan de hand, waardoor de spierkwaliteit achteruitgaat, zo wordt spierweefsel vervangen door vet en bindweefsel.

Het Leidse onderzoeksteam gaat nu proberen om genen die helpen bij spierherstel te stimuleren en genen die te maken hebben met de vorming van vet en bindweefsel juist te remmen. “We verwachten dat de exon skip therapie beter zal werken als de spier zo gezond mogelijk is.”

HET ONDERZOEK STAP VOOR STAP

Het onderzoek is in maart 2019 van start gegaan en zal vier jaar duren. “In die vier jaar moeten we veel stappen doorlopen.



Dr. Maaïke van Putten, senior onderzoeker in het LUMC, onderzoekt een manier om spierkwaliteit bij erfelijke spierziekten te verbeteren.

We kijken eerst in gekweekte spiercellen of we vijf genen kunnen beïnvloeden. Na ongeveer een half jaar weten we welke stoffen daar het meest geschikt voor zijn. Daarna kijken we of die stoffjes ook in onze ziektemodellen hun werk kunnen doen. We controleren dan meteen of ze niet giftig zijn.”

EEN TRAJECT VAN VELE JAREN

“Als het er allemaal goed en veilig uitziet, beginnen we aan een langdurig experiment. Gaat de aanmaak van littekenweefsel en vet met deze middelen omlaag? Gaat de kwaliteit van de spier omhoog? En uiteindelijk misschien wel het belangrijkste: zien we ook verbeterde spierfunctie? In het vierde jaar combineren we het meest effectieve middel met exon skipping. Wat gebeurt er als de spieren weer dystrofine aanmaken dankzij exon skipping en we

tegelijkertijd de spierkwaliteit zo hoog mogelijk houden met de meest effectieve stof die we hebben gevonden?”

“Dit is nog maar een eerste verkennende studie”, nuanceert Van Putten. “**Mocht het onderzoek een succes worden, dan hebben we nog niet meteen een nieuwe behandeling voor erfelijke spierdystrofieën.** Er moet dan eerst een onafhankelijk onderzoek worden gedaan met dezelfde stoffen. Pas daarna, kunnen eventueel stappen worden gezet om dit te testen in patiënten. Ons onderzoek zal hiervoor de basis leggen.”

Volg de voortgang van dit onderzoek en andere lopende onderzoeken op prinsesbeatrixspierfonds.nl/onderzoeken

Robert en zijn vrouw hebben drie kinderen. Twee dochters en een zoon, Stan. Stan is nu 13 en heeft de ziekte van Duchenne. Hij zit op de middelbare school en heeft het daar enorm naar zijn zin. Het leukst vindt hij de praktijklessen, bijvoorbeeld als de klas de keuken in mag om tosti's te bakken. Stan zit sinds een jaar in een rolstoel.

HIJ IS GEEN APPEL

“Al vanaf zijn geboorte waren sommige dingen anders dan anders”, vertelt Robert. “Op het consultatiebureau was bijvoorbeeld een dame die hem wat onrijp vond. ‘Nou ja zeg,’ zeiden we tegen elkaar, ‘hij is geen appel!’ We wuifden het weg, maar zij was wel de eerste die iets zag. Stan was traag in zijn ontwikkeling. Hij was laat met staan, lopen en zindelijk worden. Ook zijn spraak liep achter, maar de kinderarts vond het normaal. Uiteindelijk ging de bal rollen toen Stan bijna 4 was en ze hem op het kinderdagverblijf nog niet klaar vonden voor school, omdat hij weinig interactie had met andere kinderen. Toen ging Stan de onderzoeksmolen in.”

“Het heeft bijna twee jaar geduurd voordat iemand aan Duchenne dacht, ook omdat het niet voorkomt in onze familie. Op een gegeven moment zag een fysiotherapeut dat Stan de beweging van Gowers maakte: handjes op de knieën bij het opstaan. Dat is typerend voor Duchenne en daarmee zijn we naar een klinisch geneticus gegaan. Vlak voor zijn zesde verjaardag kregen we de diagnose. We wilden het liefst onder een steen kruipen, totaal van de kaart en intens verdrietig.”

NIEUWE ERFELIJKE FOUT

Duchenne wordt in de meeste gevallen doorgegeven via de moeder en treft bijna alleen jongens. Robert legt uit: “Duchenne ontstaat door een genetische

fout op het X-chromosoom. Meisjes hebben twee X-chromosomen. Als zij de fout erven, hebben ze ook nog een gezond X-chromosoom, waardoor meisjes geen of weinig klachten ontwikkelen. Ze zijn dan overigens wel drager en kunnen de ziekte dus wel doorgeven. Jongens hebben een X- en een Y-chromosoom. Het Y-chromosoom komt van papa, de X van mama. Als er een foutje op dat X-chromosoom zit, krijgen ze Duchenne.” Soms zijn mensen drager zonder het te weten en komen ze daar pas achter als hun kind ziek wordt. En soms kan een erfelijke ziekte zomaar ontstaan, door een spontane mutatie in het DNA. Een nieuw foutje in een van de genen, precies zoals bij Stan. Hij heeft het dus niet van zijn ouders, maar kan de ziekte zelf wel doorgeven aan zijn kinderen.

GOED GESTEL GEËRFD

Stan doet het relatief goed. “Hoe dat komt weten we niet”, zegt Robert. “Hij heeft aan verschillende trials meegedaan, misschien heeft dat geholpen. En misschien komt het doordat mijn vrouw en ik allebei een sterk, atletisch gestel hebben. Afgezien van die genetische fout is Stan eigenlijk kerngezond. Dat heeft hij gelukkig wel van ons geërfd.”

Lees meer verhalen van mensen met een spierziekte op prinsesbeatrixspierfonds.nl/ambassadeurs

EEN ERFELIJKE ZIEKTE DIE NIET IN DE FAMILIE ZAT

Stan samen met zijn vader Robert