

De hack tegen duizend ziekten

De Volkskrant - 09-03-2024 - MAARTEN KEULEMANS

Moleculaire biologie Base-editing

Wetenschappers zijn een grote medische doorbraak op het spoor: een manier om erfelijke, vaak zeldzame ziekten te genezen, door genetische schrijffouten te herstellen. 'Wat we nu al kunnen, is uniek.'

Bjorn Savelkouls was nog maar een paar etmalen oud toen hij al bijna overleed. De geboorte was voorspoedig gegaan, een blakend, op het oog gezond jongetje was geboren. Maar toen begonnen de problemen. Voeden ging moeizaam. En zijn lichaamstemperatuur daalde.

'Na twee dagen was die 35, 34 graden', vertelt Patricia Savelkouls, Bjorns moeder. 'We kregen hem niet meer opgewarmd. En hij was er zelf ook niet helemaal meer bij. Hij ging moeizamer ademhalen.' Koortsachtige onderzoeken volgden. 'Maar Bjorn ging maar achteruit', zegt vader Olaf Savelkouls.

Totdat een arts wees op een onderzoeksresultaat dat zó gek was dat men het eigenlijk al had afgekeurd: vast een foutje. De ammoniakwaarde in Bjorns bloed. Véél te hoog. 'Hij was zichzelf aan het vergiftigen', zegt Olaf. Met grote spoed moest Bjorn naar het meer gespecialiseerde Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht. 'Zó kritiek was zijn toestand, dat ze dachten dat hij de ambulancerit niet zou overleven.'

Maar overleven deed Bjorn het wel, na bloeddialyse en allerlei behandelingen. Baby Bjorn bleek 'methylmalonacidurie' te hebben, oftewel MMA, een aangeboren aandoening waar Patricia en Olaf nog nooit van hadden gehoord. Door idioot toeval zit er in het dna van zowel vader Olaf als moeder Patricia een minieme verschrijving, op de korte arm van hun zesde chromosoom. Een verschrijving die ze door nog grotere pech allebei hebben doorgegeven aan hun zoon.

Bjorns lichaam maakt een cruciaal enzym niet aan, dat hij nodig heeft om eiwitten af te breken. Geen enzym en Bjorns lichaam loopt vol afvalstoffen. Gewone voeding wordt al snel vergif voor hem. 'De grond valt onder je voeten vandaan', zegt Patricia. 'Je kraamtijd is gewoon over. Die bestaat

niet meer. Je wilt alleen maar informatie. Wat is dit, wat betekent dit voor Bjorn, voor ons gezin?'

'Het basisscenario is gitzwart', zegt vader Olaf. 'Langzaam aftakelen, veel in het ziekenhuis. Hij kan orgaanschade krijgen, blind worden, in coma raken. Dat kan over vijf jaar gebeuren of over tien jaar, maar ook morgen. Je kunt je kind acuut verliezen.'

Sindsdien schaakt het gezin Savelkouls met de dood. Een 'lekkere pretkleuter' is Bjorn nu, vijf jaar later, 'gewoon een vrolijk kind dat van grapjes houdt en met zijn autootjes speelt', zegt Olaf. Maar intussen rommelt het. 'We zijn constant bezig met zijn dieet, om een ontregeling te voorkomen', vertelt Patricia. 'Alle eiwitten die hij binnenkrijgt, moet je bijhouden. Maar hij heeft ook eiwitten nodig om te groeien. Anders begint zijn lichaam zijn eigen spieren op te eten.'

Duizenden ziekten zoals die van Bjorn moeten er bestaan. Bizarre, vaak zeldzame aandoeningen, met obscure namen als G6PD-deficiëntie, Leber's opticus atrofie of de ziekte van Hailey-Hailey. Bij de ene ziekte is het grootste ongemak een erfelijke aanleg voor nachtblindheid. Bij andere is het beloop afschuwelijk en de afloop dodelijk, soms al op jonge leeftijd. Allemaal doordat ergens diep binnen in het genetische bouwplan een schrijffout zit, een verspringing op een plek waar het slecht uitkomt.

Maar voor het eerst is er hoop. Hoop op iets wat voor erfelijke aandoeningen tot dusver principieel onmogelijk leek: genezing. 'Het gaat razendsnel. Allerlei onderzoeksgroepen zijn hiermee bezig. Iedereen voelt dat er iets gaande is', zegt kinderarts metabole ziekten Sabine Fuchs (UMC Utrecht). 'Wat we nu al kunnen, is echt uniek', meent ook hoogleraar cardiologie Eva van Rooij. 'Het is een opwindende tijd om onderzoeker te zijn.'

Neem de handvol patiënten die onderzoekers uit onder meer Amsterdam kortgeleden beschreven in het vakblad New England Journal of Medicine, met de erfelijke ziekte hereditair angio-oedeem. Die ziekte leidt soms tot onvoorspelbare aanvallen van heftige zwellingen van de ledematen of het gezicht. Totdat men de patiënten een enzym toediende dat in hun cellen kruipt en daar gericht een gen doorknipt. Prompt waren de patiënten van hun kwaal af.

Of neem sikkelcelziekte. Een erfelijke aandoening met zo'n tweeduizend patiënten in Nederland, die leidt tot opgekrulde bloedcellen die vervolgens pijnlijke bloedvatblokkades veroorzaken. Onlangs werd in Europa een geneesmiddel toegelaten dat het gendefect achter de ziekte repareert. Een zware behandeling, waarbij de patiënt een chemokuur moet ondergaan terwijl de cellen buiten het lichaam genetisch worden gerepareerd. Maar wel een ingreep die patiënten mogelijk permanent kan genezen.

Dat is nog maar het begin. De voorzichtige eerste druppjes van de hoosbui aan dna-behandelingen die artsen de komende jaren en decennia voorzien. 'Een stortvloed van nieuwe toepassingen' is onderweg, in de woorden van hoogleraar genoverdracht Rob Hoeben (LUMC).

Patricia en Olaf Savelkouls voelen dat ook. Sinds kort gaat Bjorn eens in de paar weken naar het ziekenhuis, voor een infuus met 'superkracht', zoals de Savelkouls dat in kleuterspraak noemen. Een experimenteel middel dat het gendefect nog niet repareert, maar wel moleculen genaamd boodschapper-rna's in Bjorns cellen brengt, die daar het kapotte gen nabootsen. Ineens maken zijn cellen tijdelijk weer enzym aan.

Officiële resultaten zijn er nog niet, maar zijn ouders zeggen het verschil te merken, net als anderen om het gezin heen. 'Zijn energieniveau is enorm veranderd. Hij ging ineens fietsen', zegt Olaf. 'Er ging een wereld voor hem open', vertelt Patricia. 'We beseften opeens hoe druk zijn lichaam altijd is om de ziekte in toom te houden. Nu ontstaat er weer ruimte.'

De omslag begon zo'n tien jaar geleden, toen microbiologen een bepaalde klasse vecht-enzymen begonnen te bestuderen waarmee microben virussen opsporen en vernietigen. Crispr-cas, is de verzamelnaam van die enzymen: moleculaire klontjes, die zich vastzuigen aan 'vijandig' viraal dna, en het doormidden knippen.

Maar met gewoon dna kan dat ook, beseften microbiologen Jennifer Doudna en Emmanuelle Charpentier in 2012, in een baanbrekende publicatie die het duo al de Nobelprijs opleverde. Het 'crispr'-gedeelte van het enzym is immers programmeerbaar, een beetje als een routeplanner: ga naar dit adres in het dna. Waarna het 'cas'-gedeelte - in feite: gewoon

een schaarstje - het dna op de bewuste plek doormidden knipt. Net zo lang totdat het dna er genetische littekens krijgt en het gen niet meer werkt.

Dat is het geheim achter de behandelingen tegen sikkelcelziekte en erfelijk angio-oedeem: het crispr-cas maakt een gen kapot, waardoor de gezondheid terugkeert. Diverse klinische onderzoeken met crispr-cas zijn gaande, nog eens zo'n dertig zijn in voorbereiding.

Mooi en aardig, maar hoe moet het met patiëntjes zoals Bjorn? Bij hem, en veruit de meeste andere patiënten met een erfelijk defect, is niet kapotknippen, maar repareren wat er nodig is. Het crispr-cas-enzym zal op de een of andere manier in zijn cellen het MUT-gen moeten opzoeken, het gen dat bij Bjorn kapot is, en daar de zeshonderdvierenvijftigste 'letter' moeten vinden. Daar staat een C, in plaats van een A. De oorzaak van Bjorns ziekte.

Het enzym zal die genetische schrijffout moeten rechtzetten. De C moet weer een A worden. Zodat Bjorns cellen bij het aflezen van zijn dna op deze plek voortaan weer lezen: 'pak nu het bouwblokje histidine', in plaats van wat er nu staat: 'men neme het bouwblokje glutamine'. Een moleculair detail dat voor Bjorn het verschil maakt tussen ziekte en gezondheid.

En precies dát, genetische letters repareren, is waar de wetenschappelijke opwinding om draait. Begonnen in 2017, met een verbluffende vondst van David Liu van het Broad Institute in Boston. Liu nam het adreszoek-enzym crispr en bevestigde daaraan een soort chemische stofzuiger die zogeheten aminen opzuigt - NH₃-groepen, bestaand uit een stikstofatoom en drie waterstofatomen.

Daarmee kan het crispr-enzym A'tjes omzetten in een soort G'tjes, op precies de plek waar men het heen dirigeert. De 'letters' in het dna zijn in werkelijkheid immers chemische groepen genaamd basen - 'A' staat voor adenine, 'G' voor guanine, 'C' voor cytosine. Liu's stofzuiger zet sommige van die basen scheikundig om in een ander, door het amine eruit los te trekken.

Liu had een 'base-editor' gemaakt, een enzym dat dna op letterniveau kan redigeren. Een vondst die ongetwijfeld ook op koers ligt voor een Nobelprijs. Zeker toen Liu's groep ook base-editors begon te maken die

andere letters omzetten, en zelfs zogeheten 'prime-editors', die in theorie tientallen letters kunnen vervangen.

En Nederlandse wetenschappers zien dat ook. 'We dachten hier meteen: dit is dé toekomst voor metabole ziekten', zegt Fuchs. 'We worden in ons ziekenhuis elke dag geconfronteerd met onze ontoereikendheid. We kunnen zo weinig voor deze kinderen doen. Dankzij deze techniek gaat dat nu kantelen.'

Overal is de ervaring hetzelfde: in gekweekte cellen in een bakje werkt Liu's systeem als een tierelier. 'Je kunt dna corrigeren. Het is geen vraag meer of je van een zieke cel een gezonde cel kunt maken', zegt Van Rooij. Extra voordeel is dat de base-editor anders dan de oorspronkelijke crispr-cas-enzymen doorgaans niet het hele dna doorknipt: dat maakt base-editing een stuk veiliger.

Nu de base-editor nog aan de praat zien te krijgen waar het moet: in het lichaam. 'Dat is een van de lastigste vraagstukken', schetst Niels Geijsen, hoogleraar ontwikkelingsbiologie en regeneratieve geneeskunde in Leiden. 'In cellijnen werkt base-editen fantastisch. Maar hoe brengen we dit in de juiste hoeveelheid tot uitdrukking in de weefsels waar we dat willen? Daarvoor moet heel veel tegelijk goed gaan.'

Patiënten zoals Bjorn maken wat dat betreft deel uit van een kopgroep die als eerste kans maakt op behandeling. Zijn ziekte speelt zich vooral af in de lever, een orgaan dat stoffen uit de bloedbaan filtert. Fuchs hoopt de dna-editor, verpakt in microscopische vetblaasjes, in de levercellen van patiëntjes zoals Bjorn te krijgen.

'We hebben net de eerste muizenproeven gedaan om richting menselijke behandeling te gaan', zegt Fuchs. De efficiëntie van het genetische reparatiewerk is nog te laag. 'We willen het nu gaan proberen met efficiënter gereedschap. De ontwikkelingen gaan razendsnel. Elke week komen er weer nieuwe belangrijke onderzoeken uit.'

's Werelds eerste patiëntenproef met base-editing is intussen een feit. In de VS ging biotechbedrijf Verve Therapeutics ertoe over om tien patiënten met erfelijke hoge cholesterol te behandelen met een base-editor, verpakt in vetblaasjes. In de lever ging de base-editor aan de slag. Waarna bij de drie

patiënten met de hoogste dosering de hoeveelheid slecht cholesterol halveerde. Misschien wel voorgoed.

Het volgende doelwit voor de nieuwe gentherapie zijn wellicht erfelijke aandoeningen van het oog. 'Daar kun je met injecties goed bij komen', zegt Fuchs. Bovendien heeft het oog als voordeel dat mensen er twee hebben. Zodat er, onprettig gezegd, altijd nog een op reserve is, zegt Geijssen.

En daarna? Geijssen hoopt de base-editors ooit de spieren in te krijgen, om de slopende gevolgen van aandoeningen zoals de ziekte van Duchenne te kunnen dempen. Van Rooij probeert de dna-redactiemachine aan de praat te krijgen in hartcellen. En voor Fuchs is het brein de heilige graal. Een plek waar erfelijke defecten tot afschuwelijke aandoeningen kunnen leiden zoals Noordzeeziekte, een ziekte die bij kinderen balansproblemen, motorische stoornissen, epilepsie en uiteindelijk rolstoelgebondenheid en spraakproblemen geeft.

Een belangrijke manier waarop wetenschappers de base-editor organen in willen krijgen, is via omgebouwde virussen, met de base-editor erin. Virussen besmetten immers soms gericht bepaalde organen: luchtwegvirussen de luchtweg, darmvirussen de darm. Probleem is wel dat de base-editors nogal groot zijn, vertelt Geijssen. Ze passen niet goed in een virus. 'Maar ze worden steeds kleiner', signaleert Van Rooij. 'We werken nu al met base-editors die wel in een virus gaan passen.'

Geijssen waarschuwt intussen voor te hoge verwachtingen. De over elkaar heen buitende juichverhalen ten spijt, obstakels zijn er ook. Zo kunnen de letteromzetters van Liu nog niet alle letters in andere letters omzetten. En ze kunnen niet bij alle dna-defecten komen: het crispr-enzym heeft als onhebbelijkheid dat het bepaalde 'bakens' nodig heeft, om aan te kunnen leggen.

Plus dat het afwachten is hoe veilig de techniek is. Zo toonden onderzoekers van het San Raffaele Telethon-instituut voor gentherapie in Milaan afgelopen najaar aan dat ook base-editing af en toe ongewenste dna-veranderingen teweegbrengt. Oppassen dus. Bij Verve studeert men intussen op een raadselachtig voorval: vlak na de anticholesterolbehandeling kreeg een van de behandelde patiënten een

hartaanval. Dat kan toeval zijn - de man had al hartklachten - maar ook een bijwerking.

Los daarvan: eenmaal aangerichte schade, zoals blindheid, dementie of erfelijk autisme, kan ook de beste gentherapie niet meer terugdraaien, benadrukt Geijssen. Hij noemt de patiëntenproef die hij over een paar jaar hoopt te doen, bij patiënten met de spierziekte van Duchenne. Met injecties zal hij proberen het 'gewone' crispr-cas-enzym in de armspieren van patiënten te brengen. 'Dat gaat niet om genezing van patiënten, helaas', benadrukt hij. 'Ons doel is om te kijken of we het verlies van armfunctie kunnen tegengaan. Als je je arm of hand nog kunt gebruiken om een computer of telefoon te bedienen, is dat belangrijke winst.'

Een heel ander obstakel: de zakelijke kant. Duizenden erfelijke aandoeningen betekent al snel dat men ook duizenden base-editors zal moeten maken - die stuk voor stuk moeten worden ontwikkeld en getest. Dat zal de prijs enorm opdrijven, terwijl de zorgkosten toch al stijgen, verwacht medisch ethicus Nienke de Graeff (LUMC). 'Hoe gaan we daarmee om? Stel dat dit werkt en veilig genoeg wordt geacht, wie komen er dan voor in aanmerking en wie niet? Je kunt het zorgbudget maar een keer uitgeven.'

'Daarom zijn we aan het kijken of het ook eenvoudiger kan', vertelt Van Rooij. 'Idealiter wil je een platformtechniek, waarin je bij wijze van spreken met een druk op de knop de juiste editor kunt laden. Zodat het ontwikkeltraject steeds sneller en daarmee hopelijk steeds goedkoper wordt.'

Verve, het bedrijf dat met gentherapie hoog cholesterol tegengaat, ziet intussen al gebeuren dat base-editors ooit in de plaats komen van statines, de cholesterolverlagers die ruim 200 miljoen mensen gebruiken. Wie eenmaal het dna in onze cellen tot op de letter nauwkeurig kan bespelen, heeft de meest fantastische vergezichten binnen handbereik. Van verbeterde cholesterolaafbraak tot immuniteit tegen het hiv-virus of het einde van veroudering.

Wordt gentherapie zo de achterdeur waarlangs de mens zichzelf verbetert? 'Als een techniek veilig is en werkt, zie je vaak dat de normen van wat we als maatschappij acceptabel achten, wat verschuiven', zegt De Graeff.

Neem ivf: 'In de jaren zeventig was daarover nog veel commotie. Reageerbuisbaby's! Nu zit in elk klaslokaal wel een kind dat met in-vitrofertilisatie ter wereld is gekomen.'

Bij het gezin Savelkouls is er sprake van enig optimisme. Misschien kan Bjorn genoeg 'superkracht' krijgen om de komende jaren door te komen, hopen Olaf en Patricia Savelkouls. Gewonnen tijd, die Fuchs nodig heeft om de eerste patiëntenproeven met veilige, werkende base-editors voor te bereiden.

En dan: duimen maar. 'We verwachten heus geen totale genezing', zegt Olaf. 'Maar we hopen wél dat een deel van zijn foute cellen is te repareren, zodat ze weer eiwitten kunnen omzetten. Misschien kan Bjorn ooit een redelijk normaal leven leiden, met een wat aangepast dieet en medicijnen.' 'Zonder steeds dat dreigende zwaard van Damocles boven zijn hoofd', vult Patricia aan.

GENTHERAPIE TEGEN KANKER

Een eerste mensenleven heeft precisiegetherapie waarschijnlijk al gered: dat van Alyssa, een 13-jarig Brits meisje dat in mei 2021 acute leukemie kreeg. Nadat chemotherapie en een beenmergtransplantatie niet waren aangeslagen, leek ze ten dode opgeschreven.

Dus gingen artsen onder leiding van hoogleraar celtherapie Waseem Qasim van University College London aan de slag met omgebouwde immuuncellen genaamd Car-T-cellen. Met base-editing paste Qasim die extra aan, zodat ze de zieke cellen van Alyssa zouden herkennen en elkaar niet zouden aanvallen. Anderhalf jaar later maakte Qasim bekend dat Alyssa's kanker volledig in remissie was. Ook bij een 15-jarige jongen sloeg de behandeling aan. Een derde patiënt, een 13-jarige jongen, overleed aan een schimmelinfectie.

Inmiddels zijn er meer proeven met base-editing tegen, vooral, lastig behandelbare leukemie. De hoop is dat men met de nieuwe techniek T-cellen preciezer kan africhten om tumoren aan te vallen.