



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic and clinical pharmacology studies in GBA1-associated Parkinson's disease

Heijer, J.M. den

Citation

Heijer, J. M. den. (2022, March 30). *Genetic and clinical pharmacology studies in GBA1-associated Parkinson's disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3281326>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3281326>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Nederlandse samenvatting



GENETISCHE EN KLINISCH FARMACOLOGISCHE ONDERZOEKEN NAAR GBA1-GEASSOCIEERDE ZIEKTE VAN PARKINSON Dit proefschrift omvat een serie onderzoeken gerelateerd aan de ziekte van Parkinson en mutaties in het *GBA1* gen.

De ziekte van Parkinson (zvp) is een van de meest voorkomende neurodegeneratieve aandoeningen. Dit zijn aandoeningen waarbij bepaalde delen van het brein sneller dan normaal achteruitgaan. De zvp kenmerkt zich door problemen in het bewegen, zoals traagheid, stijfheid en trillen, maar juist ook door veel andere problemen in bijvoorbeeld de stemming, het geheugen en het reguleren van automatische processen in het lichaam (zoals de bloeddruk en de spijsvertering). Het is nog onbekend hoe het kan dat iemand de zvp ontwikkelt. Het komt waarschijnlijk door een samenspel van omgevingsfactoren en factoren in de erfelijke code (de genen). Eén van de vele genen in ons lijf is het *GBA1* gen. Dit stukje code zorgt voor de aanmaak van het stofje GCase (glucocerebrosidase), een stofje dat in bijna alle cellen van het lijf zit en helpt bij een bepaalde afvalverwerking. Van alle genen hebben we twee versies, één van vader en één van moeder. Als er een verandering (mutatie) in beide versies van het *GBA1* gen zit, waardoor het gen niet meer goed werkt, kan iemand de zeldzame stapelingsziekte van Gaucher ontwikkelen.

In de afgelopen twee decennia is geconstateerd dat mensen met de zvp relatief vaak een mutatie hebben in één van de twee versies van het *GBA1* gen. Omdat slechts één van de twee versies zo een mutatie bevat, krijgen mensen niet deze stapelingsziekte van Gaucher, maar is er wel een *iets verhoogd risico* om de zvp te ontwikkelen (GBA-zvp). Sinds dit aan het licht is gekomen, wordt er veel onderzoek gedaan naar het *GBA1* gen, in de hoop een middel te kunnen ontwikkelen dat aangrijpt op dit proces en ook de hersenen bereikt, om hopelijk de achteruitgang van de zvp af te remmen. Dit proefschrift omvat een kleine bijdrage aan de verheldering van dit proces.

In **hoofdstuk 1** wordt een samenvatting gegeven van verschillende bekende erfelijke factoren die betrokken kunnen zijn bij de zvp. Als we weten dat een mutatie in een bepaald gen een grotere kans geeft op de zvp, kan er gericht gekeken worden naar de functie van dat gen, om aanwijzingen te krijgen over welke cellulaire processen er betrokken zijn bij het ontwikkelen

van de ZVP. Zodra bekend is welke processen er fout gaan, kan hier ook gericht een medicamenteuze therapie voor worden ontwikkeld (klinkt wel een stuk makkelijk dan het is, helaas). Het kleine Amerikaans bedrijf Lysosomal Therapeutics Inc., heeft een eerste middel ontwikkeld (LTI-291) dat in preklinisch onderzoek (dus aanvankelijk nog niet in mensen) het stofje GCase weer actiever kan maken en ook in de hersenen kan komen.

Als voorbereiding om het middel LTI-291 te onderzoeken bij mensen met de ZVP, specifiek met ook een mutatie in het *GBA1* gen, hebben we in een bijzonder omvangrijke patiëntenpopulatie genetische screening gedaan in Nederland (**hoofdstuk 2**). Hiervoor konden mensen met de ZVP via de post een buisje met speeksel inleveren, wat geanalyseerd kon worden. Meer dan 3500 patiënten hebben dit gedaan. Uit deze analyse bleek dat in Nederland ongeveer 15% van de patiënten een mutatie heeft in het *GBA1* gen, terwijl in een controlegroep (van 655 mensen) slechts ongeveer 6.4% van de mensen een mutatie heeft.

Dit was een groot samenwerkingsproject, waaraan 10 verschillende ziekenhuizen hebben meegewerkt, evenals de Parkinson Vereniging. Wereldwijd was dit dan ook het grootste onderzoek naar het *GBA1* gen binnen één land.

De analyse kwam wel met de nodige methodologische uitdagingen in het lab, die we gelukkig hebben kunnen oplossen (**hoofdstuk 3**). Omdat het *GBA1* gen (nog) niet standaard wordt gescreend, hebben we een protocol voor genetische begeleiding van patiënten m.b.t. het *GBA1* gen opgesteld (**hoofdstuk 4**). Naar aanleiding van onze resultaten is in samenwerking met een onderzoeksgroep in Australië en Nieuw-Zeeland nog gekeken of bepaalde specifieke varianten in het *GBA1* gen invloed hebben de debuutleeftijd van de ZVP, maar deze vraag behoeft verder onderzoek (**hoofdstuk 5**).

Een grote uitdaging in de geneesmiddelenontwikkeling is om aan te tonen dat een middel daadwerkelijk werkt en ook helpt. Bij neurodegeneratieve aandoeningen zoals de ZVP is dat extra uitdagend, omdat mensen inherent aan de aandoening relatief langzaam achteruitgaan, dus moet er ook lang gemeten worden om aan te kunnen tonen dat deze achteruitgang wordt afgeremd. In combinatie met een grote natuurlijke variatie is dit erg langdurig en kostbaar onderzoek. Om al eerder een indruk te kunnen krijgen of een middel aangrijpt op het beoogde proces, kunnen biomarkers worden gebruikt.

In **hoofdstuk 6** zijn verschillende potentiële biomarkers geanalyseerd, in verschillende lichaamsstoffen (bloedplasma, witte bloedcellen en hersenvocht). Deze biomarkers zijn allemaal stoffen die nauw gerelateerd zijn aan het proces van GCase, zoals glucosylceramide (GluCer), lactocylceramide (LacCer) en glucosylsphingosine (GluSph). Bij mensen met GBA-ZVP lijkt met name GluCer in plasma gemiddeld iets hoger te zijn, maar de spreiding van de waarden overlapt wel nog met die van gezonde controles. Het blijft echter moeilijk te zeggen wat de beste biomarker is, omdat de verschillende lichaamsstoffen verschillende analysevoordelen hebben: in bloedplasma is het duidelijkste verschil tussen groepen te zien, in witte bloedcellen kunnen intracellulaire niveaus bepaald worden, en hersenvocht komt vanuit de hersenen zelf (waar het ziekteproces zich ook afspeelt). Verder werd per toeval ontdekt dat de samenstelling van een isolatie van witte bloedcellen erg kan variëren en dat dit grote invloed kan hebben op metingen van met name LacCer en GluSph.

Hoofdstuk 7 en 8 beschrijven de eerste toedieningen van LTI-291 aan gezonde vrijwilligers en vervolgens aan mensen met GBA-ZVP. Deze eerste toedieningen zijn goed verlopen, zonder duidelijke of ernstige bijwerkingen die te wijten zijn aan het gebruik van LTI-291. Het ziet er dus naar uit dat het middel goed verdragen wordt. Verschillende eigenschappen van het middel zijn onderzocht, zoals hoe snel het middel wordt opgenomen door het lichaam en ook weer uitgescheiden. Deze onderzoeken zijn nodig om een dosering te kunnen vaststellen. De vraag of het middel ook werkt en helpt is helaas nog onbeantwoord. De biomarkers die gemeten zijn bij gezonde vrijwilligers lieten geen veranderingen zien, wat verklaard zou kunnen worden door het feit dat dit gezonde mensen zijn. In het onderzoek bij GBA-ZVP werden wel veranderingen gezien in bepaalde biomarkers (een tijdelijke stijging van GluCer in witte bloedcellen, maar niet in plasma of hersenvocht, en ook niet van LacCer of GluSph), maar interpretatie van deze constatering vormt een nieuwe uitdaging. Op basis van deze uitslagen kunnen we wel een hypothese vormen als mogelijke verklaring, maar het bewijst een effect nog niet (het kan alsnog een toevalsbevinding zijn). Het lijkt dus wel een aanwijzing dat het middel aangrijpt op het beoogde proces (dat het werkt), maar dit moet bevestigd worden. Of het middel ook daadwerkelijk helpt, dus dat patiënten er ook profijt van hebben in het dagelijks leven (en dat niet alleen

bloedwaardes veranderen), zal pas in een lange termijn vervolgonderzoek aangetoond kunnen worden.

Samenvattend is dit proefschrift een verzameling van onderzoeken, die samen een kleine, basale stap vormen naar beter ziekte-inzicht en hopelijk kunnen leiden tot betere zorg voor een groeiende patiëntenpopulatie. Dit kan alleen worden bereikt door aanhoudende toewijding van onderzoekers, patiënten en zorgverleners.

