

## Tekst: Dr. Erik de Vrieze

Goedemiddag allemaal. Ik ben Erik de Vrieze van Nijmegen Radboud. Sommigen van jullie hebben me al gezien bij andere patiënten dagen. Fantastisch hier in Antwerpen te zijn, aan de andere kant van de regio. Dank voor de uitnodiging. En voor de ontvangst hier. Arthur had me gevraagd te vertellen over de voortgang van gentherapie. Ik ga U niet lastigvallen met details maar wil een beeld geven van waar we staan en wat moet gebeuren. En hoe we denken dat een therapie eruitziet. Even komt mijn collega's. Het onderzoek is in het kader van hearing & Genes. We kijken naar de zorg, oorzaken en behandelen en voorkomen. Dit figuur krijgt u standaard op google over de tijdslijn. De eerste fase van ontwikkeling, is aangegeven. Alle dingen in het lab, wat moeten we doen, hoe werkt het. Dat duurt drie tot zes jaar. Als het gaat lukken en denken, het werkt, de volgende stap is kijken, is het ook veilig toe te passen. Welke dosis. Dat is de volgende dosis. Veiligheid en dosis. Eén tot drie jaar. Dat zijn studies met proefdieren om te kijken of het veilig is. Als dat allemaal voor elkaar is, dan rest ons de klinische fase. Daar sprak Vincent ook over. Dan vindt de eerste test bij de patiënten plaats. Die fase is zes tot acht jaar. Dat zijn getallen en tijden bij benadering. Soms gaat het sneller. Als het tegenvalt of niet veilig lijkt, of iets is niet in orde, moeten we soms vele jaren terug. Dit is bij benadering. Dit eerste stukje is waar het onderzoek in Nijmegen zich op richt. Voordat we therapie kunnen toedienen, zijn er vragen: hoe dienen we de therapie toe? Het oor is niet toegankelijk. Het oor is goed ingepakt. Dat is ook gelijk het nadeel. Je steekt niet even een spuit erin. Je wilt een therapie alleen maar in het gehoor hebben. Als we dat toedienen via het bloed, uw nieren hebben niets aan de gentherapie. Hoe kunnen we dat voor elkaar krijgen, daar is Vincent van Rompaey mee bezig. En de tweede vraag, hoe bepalen we dan dat de gentherapie werkt? Dat zijn studies die al in gang zijn gezet. Die drie routes moeten doorlopen worden voordat we bij een doel komen, dat de stichting De negende van... heeft geformuleerd.

Wat betreft de strategie, als u vorig jaar in Nijmegen was kent u het plaatje. De strategie voor DFNA9, het concept is simpel. U weet dat u een mutatie heeft van het COCH-gen. Deze zorgt voor een eiwit wat ontspoord. Niet meer normaal werkt maar ook de functie van het gehoor verstoort. Er gaat wat mis in het binnenoor. Op een bepaalde leeftijd heeft u geen gehoor meer. Als u dit plaatje ziet, verwacht ik dat u denkt, dan moeten we die parse binding kwijt. Het gemuteerde eiwit. Dat is onze doelstelling. We denken dat we dat eiwit kunnen onderdrukken zodat het niet meer aangemaakt wordt en het binnenoor niet meer wordt verstoord. En het gehoor langer in orde blijft en gehoorverlies voorkomen kan worden. Het is lastig in te schatten hoe goed het gaat werken, maar we weten van modellen, het gezonde gen is aanwezig, dat goed gehoor mogelijk is. Dat is de doelstelling. Om dat voor elkaar te krijgen is minder makkelijk. We zijn nog altijd in deze fase een ontwikkeling. Twee jaar terug zijn we gestart in Nijmegen, 9 sep. Dat was het startpunt van het onderzoek. Een jaar later heb ik verteld dat we verschillende varianten hebben ontdekt in het COCH-gen die ook gebruikt kunnen worden om therapie te sturen. Dat we daarmee extra opties hebben om therapie te ontwikkelen. We zijn therapeutische moleculen gaan ontwikkelen. In dat project zijn we ook dingen tegengekomen. Voor mensen blijkt gentherapie niet altijd duidelijk. Elke week staat er in het nieuws wel wat over gentherapie en stamceltherapie. Mensen beloven gouden bergen. En alles ertussen in. Ik wil duidelijk maken wat we beogen met de gentherapie.

Op dit moment zijn er eigenlijk drie therapeutische strategieën bezig. Ik weet dat ik geen moeilijke woorden mocht gebruiken voor de schrijftolken. We werken met CRISPR-Cas9. Dat kent u uit het nieuws. Dat is een techniek voor modificatie in planten en mensen. Dat is makkelijker geworden de laatste jaren. Dat is voor Antwerpen. Proberen het gemuteerde gen kapot te knippen zodat het geen schade meer kan aanrichten. Zelf proberen we ook in Nijmegen het systeem te gebruiken om het gen te onderdrukken zonder knippen. Dat heeft voordelen en nadelen. We weten niet hoe het zich verhoudt. En we hebben ook antigene oligonucleotiden. Dat heeft voor- en nadelen. Het zijn kleine stukjes DNA die vooral voor blindheid zijn doorontwikkeld. Bepaalde concepten wat betreft veiligheid zijn daar beter bestudeerd. Drie kansen met een A, twee met een N, recentelijk hebben we een projectvoorstel gedaan waar we deze vormen willen vergelijken en door-ontwikkelen. In december horen we of het kan. Anders gaan we op zoek naar andere mogelijkheden. Maar er speelt van alles.

Hoe gaan we het testen? Daar wil ik wat meer inzicht in geven. Het makkelijkste is om de eerste test te doen in gekweekte cellen. We hebben van drie patiënten huidbiopten om te kijken of we het gen kunnen aanpakken. Als het in de cel kan, kunnen we verder naar bio modellen om bij de patiënt uit te komen. Dat model moet makkelijk handelbaar zijn. Die cellen mogen niet sterven omdat ze veel aandacht nodig hebben. Je moet ook gentherapie toe kunnen dienen aan deze cellen. Anders kunnen we het niet toedienen.

En als laatste, een goede impressie van COCH-gen en eiwit. Het model viel tegen. Dat is waar ik vorige meeting ben geëindigd. Die huidcellen, dat is geen binnendoor, en huid hoeft geen COCH-gen te hebben. Dat is voor ons niet goed voor het model.

We zijn gaan sleutelen. We hebben lab-cellen genomen en die gaan veranderen. Hier ziet u wat plaatjes hoe het eruit ziet. Het ziet er bijzonder uit, als onderzoeker in het lab kom je het dagelijks tegen. Deze kast zorgt dat de cellen altijd op 37 graden zijn. Als we daar een stuk op inzoomen, zie je een kweekflesje. In de rode vloeistof zitten wat normale cellen die we uit het bloed halen. Als we zo een flesje bekijken onder een microscoop, ziet u cellen. Dat flesje zit vol met miljoenen die we kunnen gebruiken. Dit is de kleinste eenheid die we gebruiken. We gaan het steeds groter en complexer maken tot we klaar zijn voor de gentherapie. Die huidcellen maken dus eigenlijk niet of nauwelijks dat COCH-gen en eiwit aan. We zijn bezig gegaan met een lab-cel. Die hebben we aangepast, makkelijk in gebruik. Daar zijn de eerste concepten mee getest.

Vorig jaar bij de meeting was ik bezig met het maken van de cellijn. Die hebben we nu, 12 maanden in gebruik. Hij doet wat hij moet doen. We zijn aan de slag gegaan met moleculen om te kijken of we de mutatie van het COCH-gen kunnen onderdrukken. De resultaten zijn veelbelovend. Maar we moeten nog veel doen. Het is 24 uur nadat we een molecuul toedienen. Ik wil benadrukken, voor ons is de volgende stap om te kijken of we het effect van het lab kunnen door ontwikkelen naar iets wat aan het einde van deze fase goed genoeg is om verder te testen. Het pijltje staat nu hier. Ik hoop dat we een paar meetings verder opschuiven deze kant op. Een tweede stap die we in gang hebben gezet, want de lab snelheid staat ver van ons af, is stamceltechniek. Het is nu mogelijk, om stamcellen te maken van cellen van mensen. Herprogrammering. Deze stamcellen, daarmee kunnen we cellen maken die voor ons onderzoek nuttig zijn.

Dat is waar we nu mee aan de gang gaan. We hopen gericht studies te doen om moleculen op deze cellen te testen. Ze werken op lab snelheid maar ze moeten ook op het binnendoor werken. Dan kunnen we dat op muizen testen.

Ik zei net al dat we een drietal cellen hebben verzameld en mensen hebben gevraagd om deel te nemen. Het laboratoriumonderzoek is niet echt geschikt voor tientallen patiënten om deel te nemen. Maar gelukkig hebben we een aantal patiënten bereid gevonden. Maar we zijn erachter gekomen dat er veel onduidelijkheid is over het onderzoek. Ik denk dat ieder van u in de afgelopen maanden wel gehoord heeft van de Chinese wetenschapper die embryo's gemodificeerd heeft. En omtrent stamcellen. En het bericht waar Arthur mij op attendeerde, om aangeboren vorm van slechthorendheid te voorkomen.

Deze 2 studies, die mensen, dat zijn cowboy-wetenschappers, zoals wij die noemen. Geen ethiek, veiligheid, en wij denken dat het niet verstandig is. Maar die berichten komen naar buiten en ik wil aanvullen met het eerlijke beeld.

Tijd voor wat realisme en tijdens het verzamelen van de patiënte-vragen kwam dit naar voren. De gentherapie, DFNA9 veranderen, knippen? Muteren? Vertaling van gen naar eiwit. Hoe kan dat? Hoe veilig is dat? En is de therapie omkeerbaar? Hoe lang werkt die?

En de cellen die je kweekt, die van u afkomstig zijn, wat gebeurt daarmee? Mag iedereen die hebben? Waar blijven die? Overleven die? U kunt het zo gek niet verzinnen. En het molecuul, wat is dat nou eigenlijk? Komt dat van een ander mens? Uit de natuur? Synthetisch? En een hele belangrijke vraag die bij ons als keel-neus-oor afdeling vaak is ondergeschoven: werken jullie ook op evenwicht? Ik merk dat evenwicht niet ondergeschikt is.

Betreft de werking van de therapie, genetische modificatie, kunt u over praten tot in de kleinste details, maar uiteindelijk is het zo dat we samen met Vincent van Rompaey en mogelijk met andere onderzoekers in de wereld, zoeken naar een therapie die het veiligst is, meest effectief. Ik kan niet zeggen of wij succes hebben, of hij, of allebei niet. Maar we zullen streven naar iets wat veilig is. Voordat het veilig is en volledig gegarandeerd veilig is, zullen wij niet, zoals de Chinese onderzoeker, het richting de patiënt sturen. Dat mag ook niet.

Veel van de therapie gaat over dit molecuul, CRISP-Cas9. Hier zit het stukje DFNA9 en hier het eiwit. En hier zie je resultaat: het knipt het DFNA9 in 2. Het is niet de bedoeling dat DNA kapot is, en de knip wil je niet hebben en dat is een tool die je gebruikt in de wetenschap. Maar het is onvoorspelbaar. Er is een strenge wetgeving om dat soort dingen uit te voeren. In laboratorium-condities mag het wel, maar anders nog niet. Er is geen toestemming voor gebruik van mensen, er zijn wel studies die toegepast kunnen worden voor andere ziektes. Maar er is nergens toestemming. Dus wat wij doen: wij gebruiken deze techniek. De cellen en laboratorium, en dat blijft daar om te kijken: kunnen we die principes verfijnen dat het op termijn wel toegankelijk is.

En de cellen, wat gebeurt daarmee? Groeien ze oneindig? En mag iedereen die zomaar hebben? Ik zal even een paar dingen aanstippen. Die cellen worden opgekweekt voor gebruik in het laboratorium. Daar zijn de meest strenge eisen. Ze worden opgeslagen in de bio-bank en daar mogen we ze niet zomaar uithalen. Ik mag niet cellen voor een ander onderzoek eruit halen. Het is niet toegestaan om te kijken naar genetische analyse, om te kijken waarvan het DNA afkomt. Het is een werkpaard, een middel om de therapie te testen en het blijft daar.

Andere vraag: wat is de oorsprong van het medicijn. Ik hoop dat ik dit goed kan uitleggen. Misschien dadelijk tijdens de koffie nog even over hebben. Iedere vorm van genetische therapie betreft in het lab geproduceerde DNA.

Het is een stuk informatie die ziet eruit als een computer. Alleen gebruikt DNA 4 verschillende letters. En deze informatie kunnen wij halen uit bacteriën, zoals het CRISP-Cas9 systeem, maar wil niet zeggen dat we met menselijk materiaal maken. Wat we doen is die informatie, de interessante stukken gebruiken en herschrijven zodat ze doen wat wij willen. Zodat ze als synthetisch geproduceerde DNA kunnen functioneren. Dat is min of meer de werkwijzen van genterapie. Ik hoop dat ik daarmee wat duidelijkheid heb verschaft op moleculair niveau, wat het is.

En dit is een hele belangrijke vraag: is het omkeerbaar?

Herhaalbehandelingen. Ik kan hier nog geen antwoord op geven. We zijn de stap aan gegaan en we moeten eerlijk zijn dat we nog niet zover zijn. Het is wel ons doel om te kijken naar een therapie die werkt voor het gehoor. Daar focussen we primair op, omdat we dat beter begrijpen. Het is beter bestudeerd. Maar we zullen zeker het evenwicht niet vergeten. We zoeken naar balans tussen veiligheid en zo lang mogelijke werkzaamheid. Maar ik kan niet vertellen of het 1 behandeling is, of 10 per jaar. Dat hangt af van dingen waar we in het laboratorium mee bezig zijn en wat de uitkomsten zijn. We hebben nog een aardige weg te gaan. Desalniettemin was ik op zoek naar een link tussen Nijmegen en Antwerpen. Ik vind in 2001 de eerste gezamenlijke publicatie, die dus de mutatie p51s hebben gepubliceerd. En ik denk dat het patiëntenvereniging aan het stimuleren is naar onderzoek. We kunnen verder op zoek, gezamenlijk naar nieuwe publicaties, op zoek naar de ziekte, de problemen, aandoeningen. Hoe mensen ermee omgaan, op zoek naar gezamenlijke publicaties (namen zie scherm) die mensen zijn ermee bezig om aan te tonen hoe breed mensen ermee bezig zijn.

Daarmee ben ik aan het einde van mijn verhaal, ik wil danken voor jullie aanwezigheid. En als ik iets moet toelichten kunnen we dat tijdens de koffie doen?