

UNIEK TRANSATLANTISCH ONDERZOEKSPROJECT NAAR PLN

Artsen en dragers samen op zoek naar een behandeling

Bent u als cardioloog werkzaam in het noorden en westen van het land, dan is de kans dat u op enig moment te maken krijgt met een patiënt die de hartspierziekte PLN heeft, reëel. Tot op heden zijn al meer dan duizend dragers van deze gen-mutatie geïdentificeerd. Een aantal academische ziekenhuizen bundelde onlangs de krachten om op zoek te gaan naar een behandeling, in een uniek transatlantisch samenwerkingsproject geleid door het Netherlands Heart Institute (NL-HI) en op initiatief van een gepassioneerde patiëntenvereniging. NL-HI-directielid Pieter Doevendans over de actuele stand van zaken rond PLN, zeven jaar na de ontdekking.

Een bomvolle zaal, grotendeels gevuld met dragers van dezelfde gen-mutatie, door de voorzitter van de patiëntenvereniging toepasselijk welkom geheten met 'lieve familie'. Zo vaak maak je het als specialist of onderzoeker niet mee dat je in één oogopslag voor je ziet voor wie je het allemaal doet. Tijdens de afgelopen PLN-patiëntendag, in november 2017 in het AMC, was de ontmoeting dan ook van het gezicht van dr. Litsa Kranias af te lezen. Cardiovasculair bioloog Kranias, verbonden aan de Universiteit van Cincinnati, wijdt zich al dertig jaar aan laboratoriumonderzoek naar de rol die het eiwit Phospholamban (PLN) speelt in het reguleren van cardiale contractiliteit. Zij is de ontdekker van een PLN-mutatie van Griekse origine, vergelijkbaar met de mutatie die in ons land bekend is.

'In ons vakgebied zijn er maar drie of vier ziektes waarbij één mutatie zo centraal staat', zegt prof. dr. Pieter Doevendans. 'Maar dit is de enige patiëntengroep die je zodanig, als groep dus, treft. Daar komt nog bij dat de stichting waarin de patiënten zich verenigd hebben, ontzettend gedreven is in haar zoektocht naar een behandelingsmethode. Dat werkt voor mij persoonlijk zeer inspirerend. Bovendien zijn ze ook nog eens uitstekend in staat om fondsen te werven en de juiste mensen bij elkaar te brengen.'

3 op 1.300

Die gedrevenheid is begrijpelijk, voor wie bedenkt dat dragers van deze mutatie een groot gezondheidsrisico lopen, dat in sommige gevallen kan leiden tot ernstig hartfalen en in het ergste geval tot een plotselinge dood. Recent onderzoek wijst uit dat in Noord-Nederland 6 op de 8.000 mensen de mutatie zouden hebben; in West-Nederland zou het gaan om 3 op de 1.300. De kans dat een drager van het gen die ziekte overdraagt op zijn kinderen, is vijftig procent. Reden om meer zichtbaarheid te geven aan de ziekte en te zorgen voor vroegtijdige signalering. 'Met name bij een laag voltage op het ECG, gecombineerd met een verminderde linkerkamerfunctie, moet je eigenlijk meteen aan deze ziekte denken', zegt Doevendans. 'Helaas kan PLN zich ook manifesteren met alleen ritmestoornissen. Bovendien zijn we nog niet in staat goed te voorspellen welke dragers ziek worden. Er zijn op dit moment lichte aanwijzingen dat het iets vaker om mannen gaat dan om vrouwen. Dat heeft wellicht te maken met het feit dat zij van oudsher meer lichamelijke inspanning verrichten.' Op dit moment loopt er een studie naar de wijze waarop levensstijl, en dan meer specifiek intensief sporten, van invloed is op manifestatie.

De Stichting Genetische Hartspierziekte PLN, voorgezeten door Pieter Gijonis, is in 2012 opgericht door lotgenoten met deze ziekte, hun families en vrienden, met als concreet doel: binnen vijf jaar een geneesmiddel vinden tegen deze aandoening.

De presentaties van onderzoekers prof. dr. Roger Hajjar en dr. Litsa Kranias, en andere PLN-sessies die werden georganiseerd op de patiëntendag, zijn terug te vinden op de site van Stichting PLN: www.hartspierziektepln.nl.

Meedoen aan de sponsortocht voor het onderzoek naar PLN? Kijk dan voor meer informatie op www.facebook.com/CardiologieUMCU of op www.monstertocht.nl.

'Bij een laag voltage op het ECG, gecombineerd met een verminderde linkerkamerfunctie, moet je eigenlijk meteen aan deze ziekte denken'

De herstelkracht van het hart lijkt te verminderen bij mensen met deze erfelijke aanleg. 'Dat is ook een lastige boodschap, want over het algemeen sporen we mensen met hartklachten natuurlijk juist aan om intensief te sporten.'

Oplosbaar

Het geluk voor de PLN-genmutatiedragers die dezelfde Friese *founders* delen, is dat hun aandoening eruit is gepikt omdat die uiterst geschikt is om de werking van het eiwit preciezer te verklaren. Onderzoekers in het Mount Sinai ziekenhuis in New York onder leiding van genterapie-specialist prof. dr. Roger Hajjar (die tijdens de patiëntendag ook vertelde over de vorderingen op zijn terrein), onderzoeken nu wat er gebeurt als je corrigeert op die mutatie. De Amerikanen en de Nederlanders hebben elkaar nodig, aldus Doevendans. 'Kort gezegd: wij hebben de patiënten, zij hebben de tools.' En die zoektocht naar een behandeling dient een groter doel. 'Omdat het een concrete, relatief simpele mutatie is die de ziekte veroorzaakt, kunnen we de resultaten ook gebruiken voor andere mensen met een erfelijke hartaandoening. Als dit oplosbaar is, en ik ben optimistisch van aard, zijn andere dingen op een vergelijkbare manier oplosbaar. Je moet het zien als een *roadmap* waarmee we ook op andere terreinen ons voordeel kunnen doen.'

Drie onderzoekslijnen

Over resultaten gesproken: die zijn er absoluut, aldus Pieter Doevendans. 'Als het gaat om somatische genterapie zetten we nu stappen die vijf, zes jaar geleden nog ondenkbaar waren geweest. Maar verwachtingsmanagement is extreem belangrijk. Technisch is het dan wel mogelijk om een mutatie in het DNA te corrigeren, de vraag is of die techniek zo veilig en precies is dat er geen schade ontstaat op andere plekken.' Ook de efficiëntie moet verhoogd. 'In experimenten met dieren

kan nu tien procent van de cellen worden gecorrigeerd. Maar of tien procent voldoende is om een ziek hart te genezen? Dat weten we simpelweg nog niet. Bovendien moeten de bijwerkingen hanteerbaar zijn.' De makkelijkste behandeling zou een geneesmiddel zijn. Daarom wordt langs drie lijnen gezocht: genterapie, stamceltherapie en *small molecule therapy*. De eerlijkheid gebiedt Doevendans te zeggen dat zijn eigen team op dat laatste gebied nog geen 'hits' heeft gevonden waar hij vrolijk van wordt. 'Maar het mooie is dat dat morgen anders kan zijn.'

Fietsen voor fondsen

Om die zoektocht zo efficiënt en succesvol mogelijk te laten verlopen, hebben het AMC Amsterdam, de UMC's Utrecht en Groningen, het Mount Sinai Hospital in New York en de Universiteiten van Stanford en Cincinnati zich verenigd in een transatlantisch samenwerkingsproject, dat vijf jaar moet gaan lopen. Ook dit initiatief kwam tot stand dankzij de patiëntenvereniging. Deze zomer was de aftrap met een bijeenkomst in de Jaarbeurs in Utrecht; een delegatie van het NL-HI heeft al samengezeten met collega's bij de American Heart Association in Los Angeles. Het samenvoegen van de Nederlandse ervaring, gebaseerd op intensieve samenwerking tussen artsen én dragers, en de technologische innovaties in de Verenigde Staten, moet uiteindelijk zijn vruchten gaan afwerpen. Intussen probeert het NL-HI met grotere en kleinere beurzen mensen te prikkelen tot een oplossing te komen voor de ziekte. Om meer fondsen te werven, stappen Doevendans en zijn collega's van het UMC Utrecht dit voorjaar voor de tweede keer op de fiets voor een lange sponsortocht. Na een eerdere rit naar Barcelona, staat nu 540 kilometer non-stop fietsen van Trondheim naar Oslo op het programma, tijdens midzomernacht. Doevendans reed hem zelf al een paar keer. 'Er is nog plek. Wie mee wil fietsen kan zich aanmelden bij mijn collega Einar, met de prachtige achternaam: Hart'. ←

- Een Friese voorouder die leefde in de 14^e eeuw heeft waarschijnlijk aan de basis van de PLN-mutatie (met de wetenschappelijke benaming p.Arg14del) gestaan.
- Meer dan 1.000 dragers van de PLN-mutatie zijn op dit moment geïdentificeerd.
- Tijdens de patiëntendag gaven 81 mensen gehoor aan de oproep bloed te doneren voor de Biobank Biomarkers Cardiogenetica, voor onderzoek naar de eigenschappen die het risico van het ontwikkelen van de ziekte kunnen voorspellen.