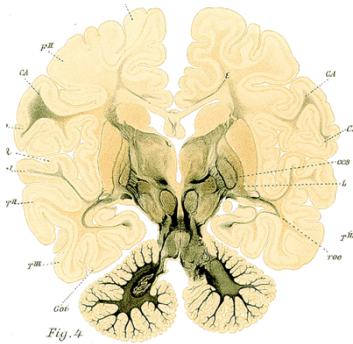


# 15 jaar Centrum voor kinderwittestofziekten



Onderzoek naar erfelijke wittestofziekten heeft een lange traditie in Amsterdam. Het onderzoek ging in 1987 van start en kwam tot bloei in de jaren negentig. In 2000 is het Centrum voor Kinderwittestofziekten opgericht om onderzoek op dit onderwerp te verenigen met diagnostiek en patiëntenzorg. Een nauwe relatie tussen onderzoek en patiënten was het doel: het onderzoek zou worden gericht op ziekte-gerelateerde vragen. Patiënten zouden dichtbij het onderzoek zijn om van de antwoorden te kunnen profiteren. Dit was 15 jaar geleden. In dit symposium werd een overzicht gegeven over de vlucht die het onderzoek naar erfelijke wittestofziekten in deze periode in ons centrum, maar ook daarbuiten, heeft genomen. Daarnaast werd zicht geboden op therapeutische ontwikkelingen, die aan de gang zijn en waarvan binnen afzienbare tijd reële resultaten te verwachten zijn.

In het (Engelstalige) wetenschappelijke gedeelte hebben onderzoekers uit binnen- en buitenland gesproken over hun onderwerp. Er kwamen ongeveer 100 deelnemers uit de hele wereld. De familiebijeenkomst ging dit jaar vooral over het nieuws bij vanishing white matter en metachromatische leukodystrofie. Er waren rond 130 familieleden aanwezig.



## Wetenschappelijk gedeelte

### De rol van MRI voor wittestofziekten

**Prof. dr. Marjo van der Knaap**, kinderneuroloog, oprichter en hoofd van het kinderwittestofcentrum, heeft verteld over de geschiedenis van MRI patroonherkenning binnen het onderzoek van wittestofaandoeningen. Tussen 1987 en 1990 is MRI patroonherkenning voor

---

## Wat kunnen we van de MRI leren?

---

wittestofaandoeningen ontwikkeld. In tegenstelling tot een CT scan kan een MRI het verschil tussen weefsels gedetailleerd in beeld brengen, wat het een uitstekend diagnostisch middel maakt voor wittestofaandoeningen. Door middel van MRI patroonherkenning kunnen bekende wittestofziekten worden geïdentificeerd, maar ook nieuwe wittestofziekten kunnen worden gedefinieerd aan de hand van het specifieke MRI patroon. De afgelopen jaren zijn er meer dan 10 nieuwe MRI patronen beschreven. MRI patroonherkenning wordt momenteel gebruikt om patiënten te selecteren voor genetisch onderzoek. Door middel van deze aanpak zijn er veel genen gevonden voor nieuw vormen van wittestofziekten.



Patiënten met hypomyelinisatie hebben onvoldoende myeline gemaakt; myeline is het isolatielaagje rond zenuwvezels in de witte stof. Deze patiënten vormen de grootste groep van patiënten binnen de groep van patiënten met een ongeclassificeerde wittestofziekte. Op een MRI geeft hypomyelinisatie een kenmerkend beeld. Voor MRI kunnen verschillende technieken worden gebruikt. T1- en T2-gewogen opnames worden het meest gebruikt. Op T2-gewogen opnames is hypomyelinisatie geassocieerd met milde verhoging van de signaalintensiteit in vergelijking met grijzestofstructuren, en onafhankelijk van de hoeveelheid myeline die gevormd is, een hoger, gelijk, of lager signaal dan de grijze stof op T1-gewogen opnamen. De diagnose hypomyelinisatie kan worden gesteld als er een tekort aan myeline wordt gezien op twee opeenvolgende MRIs met een tijdsverschil van minimaal 6 maanden tussen beide MRIs, waarbij de tweede MRI na de leeftijd van één jaar moet zijn verricht. **Dr. Nicole Wolf**, kinderneuroloog VUmc, heeft verteld hoe specifieke patronen van hypomyelinisatie in combinatie met de klinische verschijnselen tot een juiste diagnose kunnen leiden. Een goed voorbeeld daarvan is de aandoening “hypomyelinisatie, hypogonadotroop hypogonadisme en hypodontie” ofwel 4H syndroom, die zij in 2005 voor het eerst beschreef. Behalve een typisch MRI patroon dat wijst op hypomyelinisatie hebben de kinderen met deze ziekte ook een hypodontie (ontbreken van tanden door een probleem in de opontwikkeling) en een stoornis in de geslachtshormonen, waardoor zij niet of niet goed in de puberteit komen. Dat laatste heet hypogonadotroop hypogonadisme. Het MRI patroon dat gezien wordt bij deze patiënten is lastiger te herkennen bij oudere patiënten. In de laatste jaren zijn veel nieuwe genen gevonden die geassocieerd zijn met hypomyelinisatie.

**Dr. Petra Pouwels** is Magnetische Resonantie (MR) wetenschapper, werkzaam bij de afdeling Fysica en Medische Technologie van het VUmc. Zij is gespecialiseerd in kwantitatieve MR technieken: hierbij worden er geavanceerde metingen toegepast die extra informatie geven in aanvulling op conventionele anatomische MR imaging (MRI). Dr. Pouwels legde uit dat de toepassing van conventionele MRI bij wittestofziekten beperkingen heeft, en dat kwantitatieve MR technieken een waardevolle aanvulling zijn. Deze technieken kunnen helpen bij het stellen van diagnoses en het volgen van het ziektebeloop. Zij gaf een overzicht van de toepassing van verschillende kwantitatieve MR technieken, zoals diffusie-gewogen opnames (diffusion tensor imaging: DTI) en magnetische resonantie spectroscopie (MRS) bij wittestofziekten en liet zien hoe deze technieken inzicht kunnen geven in het onderliggende ziektemechanisme. Ook toonde ze hoe deze technieken gebruikt kunnen worden bij het evalueren van behandelingen. Het was interessant dat een recente studie een duidelijke correlatie toonde tussen verschillende kwantitatieve parameters en motorische functie.

**Professor dr. Ingeborg Krägeloh-Mann**, kinderneuroloog uit Tübingen, Duitsland, heeft nieuws verteld over metachromatische leukodystrofie (MLD). MLD is een stofwisselingsziekte veroorzaakt door een mutatie in het gen voor arylsulfatase A (*ARSA*). Arylsulfatase A is het enzym dat zorg draagt voor de afbraak van het vet “sulfatide”. Door tekort aan arylsulfatase A activiteit ontstaat een ophoping van sulfatiden, die op den duur resulteert in verlies van myeline (demyelinisatie). Er zijn 3 subtypen, gebaseerd op de leeftijd waarop de eerste verschijnselen zich voordoen; de laat-infantiele vorm (begin onder de 2 jaar), de juveniele vorm (begin tussen de 2 en 16 jaar) en de adulte vorm (begin na de 16 jaar). Prof. Krägeloh-Mann en haar team hebben gekeken naar het effect van



behandeling met hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT, ook wel beenmergtransplantatie genoemd) in vergelijking met het ziektebeloop zonder behandeling. Er is gekeken naar motorische functie door middel van de Gross Motor Function Classification (GMFC) voor MLD, naar cognitie en naar de MRI afwijkingen. Het natuurlijk beloop laat een snelle achteruitgang zien in de motorische functie, de cognitie en de MRI afwijkingen voor de laat infantiele patiënten. Voor de juveniele patiënten is het beloop variabel en langzamer. Voor de getransplanteerde patiënten werd een mortaliteit van 16% gevonden, wat niet verschilde ten opzichte van de niet-getransplanteerde patiënten.

Voor de niet-getransplanteerde patiënten werd een significante achteruitgang in MRI afwijkingen en GMFC gezien, terwijl deze achteruitgang niet significant was in getransplanteerde patiënten. Als criteria voor transplantatie worden de volgende adviezen gegeven: een GMFC van 0 of 1, IQ >85, MRI score < 17 en begin van eerste verschijnselen > 4 jaar.

## Nieuwe genen

**Dr. Geneviève Bernard**, kinderneuroloog uit Montreal, Canada, heeft verteld over de genetische oorzaken van het 4H syndroom en over mogelijke mechanismen die ten grondslag liggen aan RNA polymerase III (POLR3) gerelateerde wittestofziekten. POLR3 is een complex dat een rol speelt in de vertaling van DNA naar eiwitten. De eerste mutaties geassocieerd met het 4H syndroom werden gevonden in de genen *POLR3A* en *POLR3B*; beide genen coderen voor onderdelen van het complex POLR3. De combinatie van een kenmerkend klinisch beeld en genetisch koppelingsonderzoek heeft uiteindelijk geleid tot de identificatie van deze genen. Later bleken mutaties in *POLR1C* soms ook geassocieerd te zijn met 4H-syndroom, ook door een minder functioneren van POLR3. Opvallend is dat andere mutaties in *POLR1C* geassocieerd zijn met een andere genetische aandoening, namelijk Treacher-Collins syndroom. Deze mutaties in *POLR1C* hebben een effect op de positionering van POLR1 in de kern, maar hebben geen effect op de opbouw van het POLR3 complex en leiden dus niet tot het 4H syndroom. Kennelijk is verstoring van POLR3 nodig om 4H syndroom te veroorzaken. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen hoe dit proces precies in z'n werk gaat.

**Prof. dr. Gajja Salomons**, klinisch moleculair geneticus en hoofd van het Metabole Laboratorium van het VUmc, heeft verteld over aandoeningen die veroorzaakt worden door mutaties in genen die coderen voor mitochondriële en cytoplasmatische aminoacyl tRNA synthetases. Dit zijn enzymen die van belang zijn bij de vertaling van RNA naar eiwit en ervoor zorgen dat de DNA/RNA code wordt omgezet in de juiste aminozuur volgorde in eiwitten. Het gevolg van deze mutatie is dat het mitochondriële of cytoplasmatische proces van de vertaling van DNA/RNA naar eiwit gestoord is. De eerste mutaties in zo'n tRNA synthetase gen (*DARS2*) werd gevonden door de onderzoeksgroep van Prof. dr. Marjo van der Knaap in 2001. Door de recente introductie van whole exoom sequencing (een techniek waarmee alle gene tegelijk kunnen worden nagekeken in plaats van een voor een) worden er de afgelopen jaren steeds meer witte stofziekten gevonden waarbij er sprake is van defect in een tRNA synthetase. De groep van Prof. dr. Gajja Salomons heeft speciaal voor deze aandoeningen een diagnostisch traject op gezet waarbij alle tRNA synthetase genen op meerdere manieren kunnen worden onderzocht.

**Dr. Nicole Wolf** heeft verteld over een nieuwe X-gebonden aandoening genaamd "Hypomyelinisatie van vroeg myeliniserende structuren", afgekort "HEMS". Deze aandoening is recent geïdentificeerd op basis van een karakteristiek MRI patroon. Door de toepassing van X-chromosoom exoom sequencing werden bijzondere mutaties (foutjes) in het gen *PLP1* gevonden, die niet zo gemakkelijk te vinden zijn. *PLP1* codeert voor 2 eiwitten: PLP1 en DM20. De verhouding tussen de hoeveelheid die van elk eiwit wordt gemaakt, verandert op jonge leeftijd tijdens het proces van myelinisatie. Andere soorten mutaties in *PLP1* zijn voorheen beschreven bij de ziekte van Pelizaeus-

---

*Wat zijn nieuwe  
genetische oorzaken?*

---

Merzbacher. HEMS mutaties hebben waarschijnlijk een effect op de verhouding van *PLP1/DM20* en een verlaagde PLP1/DM20 ratio werd bevestigd in huidcellen van patiënten met HEMS.

**Drs. Sietske Kevelam**, arts onderzoeker / promovendus VUmc, heeft verteld over de toepassing van MRI patroonherkenning in combinatie met exoom sequencing voor het vinden van de genetische oorzaak van onbekende wittestofziekten bij kinderen. Sinds 2000 zijn er in totaal 13 groepen patiënten met een nieuwe, onbekende wittestofziekten geïdentificeerd door middel van MRI patroonherkenning en tot nu toe is voor 11 van de 13 groepen de genetische oorzaak vast gesteld. De meeste gevonden betrokken genen en eiwitten spelen een rol in de stofwisseling of vormen een belangrijk component van de myeline. Ter illustratie presenteerde Drs. Kevelam de zoektocht voor de genetische oorzaak van twee nieuwe wittestofaandoeningen waarbij het gen defect recent is gevonden.

---

## Hoe ontstaat een wittestofziekte?

---

### Ziektemechanismen

**Dr. Truus Abbink**, moleculair wetenschapper VUmc, sprak over Vanishing White Matter (VWM). Deze wittestofziekte wordt veroorzaakt door mutaties in de genen *EIB2B1-5*, die voor de onderdelen van een eiwitcomplex (eIF2B) coderen; eIF2B maakt eiwitaanmaak in alle cellen van het lichaam mogelijk en reguleert ook hoeveel eiwit er op een bepaald moment gemaakt wordt. Deze factor is onderdeel van de cellulaire stress reactie; onder stress moet de eiwitaanmaak verminderd worden. DNA wordt overgeschreven in mRNA en mRNA moleculen worden vertaald in eiwitten. Dr. Abbink onderzoekt welke eiwitten gemaakt worden in de hersenen van een representatief muis model voor VWM met een techniek genaamd polysomal profiling. Deze techniek zorgt ervoor dat alle mRNAs waarvan eiwitten worden gemaakt gemeten kunnen worden en gescheiden kunnen worden op basis van hoe actief dat proces is voor elk specifiek mRNA. De analyse laat zien dat in VWM hersencellen de stress reactie abnormaal geactiveerd is. De onderzoekers verwachten dat bij VWM de eIF2B activiteit verlaagd is waardoor de cellulaire stress pathway aan staat zonder dat er een stressvolle situatie is. Op dit moment wordt verder onderzocht of en hoe deze pathway bijdraagt aan het veroorzaken van de ziekte.

**Dr. Marianna Bugiani**, neuropatholoog VUmc, eerder ook opgeleid tot kinderneuroloog, vertelde over de rol van astrocyten bij wittestofziekten. Astrocyten zijn de meest voorkomende cellen in de hersenen en worden beschouwd als steuncellen. Hoewel astrocyten al heel lange tijd bekend zijn, is ons idee van astrocyten de laatste 20 jaar drastisch veranderd. Waar eerst geringschattend over astrocyten gedacht werd, weten we nu dat ze essentieel zijn voor elk proces in de hersenen, zowel in de ontwikkeling, als tijdens gezondheid en in reactie op schade. Het is nu duidelijk dat astrocyten betrokken zijn bij alle hersenziekten. Het verlies van normale astrocytaire functies en het ontstaan van abnormale astrocyten functies kunnen direct of indirect bijdragen aan hersenziekten. Het identificeren van verloren astrocyten functies of verkregen abnormale functies zal helpen om de ontwikkeling van ziektes beter te begrijpen en om therapie te ontwikkelen.

**Dr. Liane Klok**, bioloog VUmc, lichte haar onderzoek naar de rol van axonen (zenuwuitlopers) bij de hersenziekte VWM toe. Het Centrum voor kinderrwittestofziekten heeft een muismodel voor VWM; de muis heeft een ziekte die lijkt op de menselijke ziekte. Met andere woorden: het muismodel is representatief voor de menselijke ziekte. In de hersenen van VWM patiënten en van VWM muizen blijkt dat axonen en myeline allebei te dun zijn, maar de afwijking is erger voor de axonen. Dr. Klok toonde ook de voorlopige resultaten van een studie waarin astrocyten uit de hersenen van VWM muizen gekweekt worden: bij deze muizen is er een verlaagde dichtheid van synapsen (contactplaatsen tussen zenuwcellen). Concluderend vormen het muismodel en de celkweken samen een goed model voor het bestuderen van het onderliggende ziektemechanisme bij VWM.

**Dr. Adeline Vanderver**, kinderneuroloog uit Washington DC, VS, gaf een presentatie over Aicardi-Goutières syndrome (AGS). Deze ernstige wittestofaandoening wordt veroorzaakt door mutaties in een serie van genen die coderen voor eiwitten die gerelateerd zijn aan interferon (eiwitten betrokken bij afweerreacties). Bij deze ziekte ontstaat er een afweerreactie die leidt tot afbraak van

hersenspectrum. Dr. Vanderver gaf een overzicht van het ziektespectrum en de onderliggende genetische defecten en de huidige stand van zaken betreffende de ontwikkeling van therapieën.

**Drs. Eline Hamilton**, arts-onderzoeker / promovendus VUmc, doet onderzoek naar klinische en genetische kenmerken van verschillende wittestofziekten. Hypomyelinisatie met Atrofie van de Basale kernen en het Cerebellum (HABC) is een ernstige aandoening die zich op jonge kinderleeftijd presenteert. De ziekte heeft een heel kenmerkende MRI patroon en wordt veroorzaakt door de novo ('nieuwe') mutaties in het *TUBB4A* gen. Een inventarisatie van klinische kenmerken onder 42 patiënten toonde dat het klinische beloop van de ziekte uiteenlopend is en sterk samenhangt met de precieze mutatie. Interessant genoeg zijn mutaties in het *TUBB4A* gen ook geassocieerd met een veel mildere aandoening onder volwassenen: dystonie type 4 (DYT4). Drs. Hamilton toonde in haar presentatie dat in de afgelopen periode het spectrum tussen de twee extreme neurologische ziektebeelden, HABC en DYT4 verder werd opgevuld met tussenliggende varianten.



**Prof. dr. Marjo van der Knaap en drs. Mohit Dubey**, onderzoeker / promovendus VUmc, spraken samen over de rol van volume regulatie voor wittestofziekten en met name kalium buffering. Actie potentialen hebben specifiek de snelle verwijdering van kalium onder en in de myeline nodig. In de axonen van de witte stof veroorzaakt de instroom van natrium bij de knopen van Ranvier depolarisatie; compensatoir ontstaat er uitstroom van kalium in de paranodale regio's omhuld door myeline. Gap junctions zijn een soort poriën in membranen; zij faciliteren het transport van kalium en osmotisch water over myeline lagen naar de astrocyten. Het syncytium van de astrocyten zorgt voor snelle spreiding van kalium en vormt een buffer voor de hiermee geassocieerde volumeveranderingen. Het proces "potassium spatial buffering" voorkomt het actie potentiaal geïnduceerde osmotische intramyeline oedeem. In 1995 hebben wij de eerste ziekte in dit proces beschreven: MLC. Bij deze ziekte is er chronisch wittestof-oedeem en dit wordt meestal veroorzaakt door mutaties in het gen *MLC1*. Wij ontwikkelden en onderzochten een genetisch gemodificeerd muis model voor MLC. Onze studie laat zien dat *MLC1*, een astrocytair eiwit, een centrale rol speelt in het constant houden van de ion-water huishouding gedurende de hersenontwikkeling. Onze huidige resultaten laten zien dat MLC muizen spontane epileptische aanvallen hebben en dat hun drempel voor het krijgen van dergelijke aanvallen verlaagd is. Op dit moment onderzoeken we of en vooral hoe een defect in kalium buffering bijdraagt aan de epileptische aanvallen en het hersenoedeem.

## Therapie

---

### *Hoe kunnen we wittestofziekten behandelen?*

---

**Dr. Marc Engelen**, kinderneuroloog AMC, sprak over X-gebonden adrenoleukodystrofie (X-ALD), een peroxisomale wittestofziekte, veroorzaakt door een mutatie in het *ABCD1*-gen. Peroxisomen zijn de celonderdelen, waar onder andere vetzuren met een zeer lange keten afgebroken worden. Daardoor ontstaat een stapeling van zeer lange ketenvetzuren. De klinische symptomen variëren; de hersen vorm van X-ALD is het ernstigst. Daarnaast hebben de meeste patiënten een aandoening van het ruggenmerg (myelopathie), bijnierschorsinsufficiëntie en de meeste mannen testis insufficiëntie. Op dit moment is er nog geen genezing mogelijk, maar hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is in staat de cerebrale symptomen van X-ALD te stoppen of zelfs te verbeteren, mits er in een vroeg stadium van de ziekte behandeld wordt. Helaas wordt het ontstaan van de myelopathie en de bijnierschorsinsufficiëntie hier niet door beïnvloed. Het streven is dan ook biomarkers te vinden waarmee de hersen vorm van X-ALD al in een presymptomatisch stadium kan worden vastgesteld. X-ALD is recent toegevoegd aan de neonatale screening door middel van de hielprik.

**Prof. dr. Bwee Tien Poll-The**, kinderneuroloog AMC, richt zich in haar onderzoek op erfelijke en verworven aandoeningen van het zenuwstelsel, in het bijzonder op peroxisomale aandoeningen, een groep aangeboren stofwisselingsziekten. Hierbij is de functie van de peroxisomen, celonderdelen betrokken bij veel metabole processen, gestoord. Dit resulteert in een scala aan ziekten die het centrale

zenuwstelsel treffen. Professor Poll-The gaf een overzicht van verschillende vormen peroxisomale ziekten en toonde dat de ernst van deze ziekte zeer uiteenlopend is. Door nieuwe medische technieken kan er tegenwoordig al vroeg een diagnose gesteld worden en zijn er aanknopingspunten ontdekt voor therapeutische behandelingen. Professor Poll-The beschreef welke therapieën op dit moment in ontwikkeling zijn.

**Dr. Jaap-Jan Boelens**, kinderimmunoloog-hematoloog UMC Utrecht, sprak over de rol van HSCT bij MLD en andere stapelingziekten. Inmiddels is bekend dat een transplantatie met navelstrengbloed geassocieerd is met minder afstotingsreacties en een betere uitkomst.

Uitkomsten van de Nederlandse MLD patiënten laten zien dat er helaas 3 van de 13 getransplanteerde patiënten overleden zijn aan ziekteprogressie. Niemand is aan de transplantatie zelf overleden. Het eerste half jaar tot jaar na transplantatie is er een toename in MRI afwijkingen te zien bij alle patiënten. Hierna stabiliseren de MRI afwijkingen bij alle overlevende patiënten en is er bij 5 patiënten zelfs een verbetering van de afwijkingen te zien. Voor niet getransplanteerde patiënten wordt er in alle gevallen progressie van MRI afwijkingen gezien over tijd. Qua motorische functie is er een duidelijk verschil tussen getransplanteerde en niet getransplanteerde juveniele patiënten; de niet getransplanteerde patiënten worden uiteindelijk allemaal rolstoelafhankelijk, terwijl de getransplanteerde patiënten ambulante blijven, al dan niet met hulp. De niet behandelde laat infantiele patiënten gaan snel achteruit en verliezen uiteindelijk alle motorische functie, bij de volwassenen gaat dit langzamer. De perifere neuropathie wordt niet beïnvloed door de transplantatie en gaat helaas verder. Over het algemeen geldt; hoe eerder in het ziekteproces de transplantatie hoe beter de klinische uitkomst is.



**Dr. Vivi Heine**, stamcelbioloog VUmc, heeft verteld over het onderzoek dat loopt in haar laboratorium, waarbij stamcellen worden gebruikt om VWM te onderzoeken, en een mogelijke therapie hiervoor te ontwikkelen. VWM is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij op zeer jonge leeftijd de witte stof in het brein verdwijnt. Deze witte stof bestaat uit cellen die een beschermende laag vormen om de hersenverbindingen, en bij verdwijnen hiervan kunnen op ten duur signalen niet goed meer worden doorgegeven aan de rest van het lichaam. Als resultaat hiervan ontwikkelen de patiënten evenwichtsstoornissen, spasticiteit en soms epilepsie, en overlijden op jonge leeftijd. Er is geen behandeling voor deze ziekte. Het lab van dr. Vivi Heine gebruikt stamcellen in het onderzoek naar deze ziekte. Een nieuwe techniek maakt het mogelijk om van huidcellen van patiënten stamcellen te maken, waarvan vervolgens hersencellen kunnen worden gemaakt. Deze hersencellen worden bestudeerd en met elkaar vergeleken, om meer inzicht te krijgen in verschillende aspecten van de ziekte, zoals de vraag welke celtypen precies zijn aangedaan, en welke processen er misgaan. Ook wordt onderzocht of deze cellen in de toekomst gebruikt kunnen worden voor transplantatie, waarbij het belangrijk is om te weten welke cellen er precies nodig zijn. Omdat uitgegaan wordt van patiëntencellen, is wel genetische correctie nodig. Een groot voordeel van gebruik van patiëntencellen is dat afstoting geen rol speelt. Vivi onderzoekt met haar team of transplantatie de potentie heeft om mogelijk de hersenschade te beperken of zelfs herstellen, en of daarmee eventueel de symptomen van de patiënten verminderd kunnen worden.

**Prof. dr. Guangping Gao**, Worcester, VS, sprak over gentherapie voor de ziekte van Canavan, een zeldzame dodelijke wittestofziekte veroorzaakt door autosomaal recessieve mutaties in het aspartoacylase gen (*ASPA*). De mutaties in *ASPA* zorgen er voor dat het enzym niet meer functioneert waardoor N-Acetylaspartaat (NAA) ophoopt. De NAA ophoping veroorzaakt schade aan de neuronen in de hersenen. Gentherapie is een aantrekkelijke manier ondanks dat de functie van AspA nog niet helemaal begrepen wordt. Met behulp van een muismodel werd de effectiviteit van deze gentherapie onderzocht. Het normale *ASPA* gen wordt naar de hersenen gebracht met behulp van een recombinant adeno-geassocieerd virus (rAAV). Na de gentherapie waren de ziekteverschijnselen van de muis

verdwenen en was het enzym functioneel aanwezig in de hersenen, te zien aan NAA niveaus vergelijkbaar met die van normale muizen. Op dit moment wordt de bezorging van het gen geoptimaliseerd door aanpassingen aan het virus, waardoor het specifiek alleen in de hersenen terecht komt en niet in andere organen. De resultaten in het muismodel laten zien dat gentherapie een veelbelovende behandeling is voor patiënten met de ziekte van Canavan.

**Prof. dr. Patrick Aubourg**, kinderneuroloog in Parijs, vertelde over de nieuwe behandelingsstudie voor bepaalde vormen van MLD. Deze studie kijkt naar het effect van gentherapie die met een adeno-associated virus (AAV) direct in de hersenen wordt toegediend. Het principe achter deze vorm van gentherapie is dat het gendefect behandeld kan worden door injectie van virale vectoren direct in de hersenen, waardoor een functionele kopie van het gen in de cellen van de patiënt komt. Dit is getest in een muismodel van MLD en in apen, waarbij een verhoging van de arylsulfatase A activiteit in de hersenen werd gezien. De klinische trial is nu geopend voor patiënten met de laat-infantiele of vroeg-juveniele vorm van MLD in een presymptomatisch of zeer vroeg stadium van de ziekte. Er zijn nog geen resultaten bekend.

### Samenvatting

**Prof. Marjo van der Knaap** gaf ter afsluiting een overzicht over de vlucht die het onderzoek naar wittestofziekten heeft genomen. Het onderzoek startte in Amsterdam in 1987 ongeveer gelijk nadat de MRI zijn introductie had gemaakt binnen de geneeskunst. In 1990 werd het duidelijk dat in 60% van de patiënten met een wittestofziekte geen specifieke diagnose kon worden gesteld. De laatste 25 jaar zijn veel nieuwe wittestofziekten gedefinieerd door middel van MRI patroon herkenning en is de genetische oorzaak van deze ziekten gevonden. Ook zijn er nieuwe genen gevonden die geassocieerd zijn met al bekende wittestofziekten. Op dit moment wordt er onderzoek gedaan naar welk percentage van de patiënten met een onbekende wittestofziekte (vastgesteld in September 2011) nog een onbekende genetische diagnose heeft. Er wordt gedacht dat de combinatie van klinische informatie, het MRI patroon, gerichte genetische analyse en exoom sequencing of genome sequencing zal leiden tot een definitieve diagnose in meer dan 90% van de patiënten. Er is veel meer begrip van ziektemechanismen, en de eerste therapeutische studies zijn afgesloten of aan het lopen!

---

*Wat hebben we geleerd sinds 1987?*

---



## Familiebijeenkomst

### *Wat kunnen ouders bijdragen?*

**Stephen Damiani**, Melbourne, Australië, heeft verteld over de zoektocht van zijn familie naar de diagnose van zijn zoon Massimo die lijdt aan een toen nog onbekende wittestof ziekte. Deze zoektocht heeft meerdere jaren geduurd. Een nieuwe genetische techniek, exoom sequencing, heeft hen uiteindelijk het antwoord gegeven. Massimo bleek twee mutaties te hebben in het gen *DARS* dat codeert voor één van de cytoplasmatische tRNA synthetases. Stephen Damiani heeft een fonds opgericht genaamd “Mission Massimo Foundation”, dat het doel heeft het genetisch onderzoek naar onbekende wittestofziekten te versnellen en de bevindingen die gedaan worden in onderzoek te vertalen naar toekomstige behandelingen. Hij liet zien hoe door hun acties de bekendheid van wittestofziekten in Australië enorm is toegenomen.



### *De galblaas bij MLD*

**Drs. Diane van Rappard**, arts onderzoeker / promovendus VUmc, gaf uitleg over galblaasafwijkingen bij MLD. Het was al bekend dat de stapeling van sulfatiden niet alleen in de hersenen maar ook in andere organen plaats vindt, zoals de galblaas. Door 2 gevallen van galblaas kanker op een zeer jonge leeftijd bij MLD patiënten werd verondersteld dat MLD patiënten een verhoogd risico hebben op het krijgen van galblaas afwijkingen en zelfs galblaas kanker. Uiteindelijk hebben 34 MLD patiënten een echo van de galblaas gekregen van wie slechts 8 patiënten een normale galblaas hadden. Poliepen kwamen voor in 24% van de gevallen, terwijl dit normaal gesproken slechts bij 3-7% van de volwassenen voorkomt en bij kinderen haast nooit. Bij 10 patiënten werd besloten tot verwijdering van de galblaas. In alle gevallen was er stapeling van sulfatiden in de galblaas te zien en in 8 gevallen sprake van onrustig weefsel tot en met poliepen. MLD patiënten hebben dus een verhoogd risico op neoplastische afwijkingen van de galblaas. Om dit tijdig op te sporen wordt reguliere screening door middel van een echo geadviseerd en indien nodig preventieve verwijdering van de galblaas middels een kijkoperatie.

### *HSCT voor MLD*

**Dr. Jaap-Jan Boelens en dr. Nicole Wolf** vertelden meer over HSCT (“beenmergtransplantatie”) bij MLD. Na HSCT migreren de donor cellen naar het brein waar zij differentiëren tot macrofagen (soort vuilnisophaalcellen in de hersenen) en het bij MLD ontbrekende enzym produceren waardoor de opgestapelde sulfatiden kunnen worden afgebroken en ‘opgegeten’. Bij patiënten met andere stapelingsziekten is reeds gebleken dat HSCT lange termijn overleving positief kan beïnvloeden. Inmiddels is bekend dat een transplantatie met navelstrengbloed geassocieerd is met minder afstotingsreacties en een betere uitkomst dan met uit beenmerg afkomstige stamcellen. Uitkomsten van de Nederlandse MLD patiënten laten zien dat er helaas 3 van de 13 getransplanteerde patiënten



overleden zijn aan ziekteprogressie. Geen patiënt overleed door complicaties van de HSCT zelf. Het eerste half jaar tot 1 jaar na transplantatie is er een toename in MRI afwijkingen te zien bij alle patiënten. Hierna stabiliseren de MRI afwijkingen bij alle overlevende patiënten en is er bij 5 patiënten zelfs een verbetering van de afwijkingen te zien. Voor niet getransplanteerde patiënten wordt er in alle gevallen toename van MRI afwijkingen gezien over tijd. Qua motorische functie is er een duidelijk verschil tussen getransplanteerde juveniele patiënten en niet getransplanteerde juveniele patiënten; de niet getransplanteerde patiënten worden uiteindelijk allemaal rolstoelafhankelijk, terwijl de getransplanteerde patiënten ambulant blijven, al dan niet met hulp. De niet behandelde laat infantiele patiënten gaan snel achteruit en verliezen uiteindelijk alle motorische functies; bij de volwassenen gaat dit langzamer. De perifere neuropathie wordt niet beïnvloed door de transplantatie en gaat helaas door. Over het algemeen geldt: hoe eerder in het ziekteproces de transplantatie hoe beter de klinische uitkomst is.

---

***Hoe ontstaat VWM,  
en hoe werken we  
aan behandeling?***

---

**Dr. Truus Abbink en drs. Eline Hamilton** vertelden meer over VWM. Deze ziekte wordt in het centrum voor kinderrwtestofziekten bestudeerd in een multidisciplinair team. Eline Hamilton bestudeert de klinische kenmerken van de ziekte. Zij legde uit wat de ziektekenmerken zijn en vertelde ook dat patiënten neurologische achteruitgaan in reactie op bepaalde stressoren zoals koorts, een val op het hoofd of acute schrik. Zij liet zien dat er onder verschillende patiënten een enorme variatie is in het beloop en de ernst van de ziekte. Dr. Abbink bestudeert in het lab het onderliggende ziektemechanisme. Zij legde uit dat eIF2B een cruciale rol speelt bij de eiwitsynthese en de remming hiervan tijdens cellulaire stress. Deze regulatie gaat mis bij VWM patiënten en daarom zijn zij gevoelig voor fysieke stress. Belangrijk is op te merken dat deze gevoeligheid niets te maken heeft met psychologische stress. Met haar huidige onderzoek wil dr. Abbink achterhalen waarom juist de witte stof is aangedaan bij VWM. Hiervoor maakt zij gebruik van een muismodel.



**Dr. Vivi Heine** gaf een overzicht over het werk van haar stamcellaboratorium en het muismodel dat er is voor VWM. Haar werk is erop gericht stamceltherapie te ontwikkelen voor VWM en vervolgens ook voor andere wittestofziekten. Zij maakt uit huidwekcellen van patiënten stamcellen, die genetisch gecorrigeerd moeten worden. Vervolgens worden daar hersenstamcellen uit gemaakt, die in de toekomst in de hersenen van patiënten ingebracht kunnen worden om de ziekte te stoppen en misschien ook wel ontstane schade deels te herstellen.

**Dr. Marianna Bugiani** vertelde over het belang van hersenweefsel voor onderzoek en hoe we dit kunnen gebruiken om een ziekte te begrijpen. Eerst legde zij uit hoe we verschillende inzichten in ziektes kunnen krijgen door bijvoorbeeld te kijken naar grote plakken van de hersenen, waar grote

---

## *Waarom is obductie zo belangrijk?*

---

veranderingen zoals het verlies van witte stof bij VWM, duidelijk te zien is. Daarnaast kunnen we op kleinere schaal kijken naar hoe hersencellen eruit zien en zelfs naar specifieke eiwitten door bepaalde kleuringstechnieken. Voor VWM is op deze manier gevonden welke cellen het meeste zijn aangedaan: de astrocyten. Voor MLD is hersenweefsel van twee getransplanteerde patiënten onderzocht dat toonde dat er inderdaad getransplanteerde cellen in de hersenen het missende enzym aanmaken. Hier wordt verder gekeken welke eigenschappen deze cellen precies hebben en of misschien voorbehandeling van cellen vóór HSCT een beter effect van deze behandeling kan opleveren.

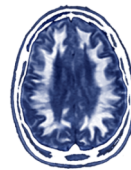
Het onderzoek met het kostbare weefsel van patiënten, kinderen en volwassenen, is zeer belangrijk omdat het helpt beter te begrijpen hoe ziekten werken en waar aangrijpingspunten zijn voor betere behandeling van toekomstige patiënten.



In haar slotwoord vertelde **prof. Marjo van der Knaap** nog eens over het onderzoek naar wittestofziekten in de afgelopen jaren en wat het betekent voor patiënten. Zij riep ook op tot ondersteuning van het werk van het centrum door families. Met meer financiële middelen kan het centrum meer onderzoek doen en sneller behandelingen ontwikkelen. Onze ambitie is om, naast het lopende onderzoek naar stamceltherapie, ook het onderzoek naar genterapie in een hogere versnelling te brengen. Daar willen we geld voor werven.

---

## Centrum voor kinderwittestofziekten



Center for Childhood White Matter Disorders  
VU University Medical Center  
Amsterdam, NL

### Contact voor patiënten

e-mail: [kinderneurologie@vumc.nl](mailto:kinderneurologie@vumc.nl)

Tel: 020-4444856

Prof. dr. M.S. van der Knaap, [ms.vanderknaap@vumc.nl](mailto:ms.vanderknaap@vumc.nl)

Dr. N.I. Wolf, [n.wolf@vumc.nl](mailto:n.wolf@vumc.nl)

VU medisch centrum

De Boelelaan 1118

1081 HZ Amsterdam

<http://www.vumc.com/branch/Children-White-Matter-Disorders/>

---