

Toekomstige behandeling achromatopsie:

# Gentherapie vooral geschikt voor kinderen

Tekst: Marie-Jeanne Bisscheroux | Foto's: Gerben Grotenhuis



(foto: iStock, Aydinmutlu)

In 2007 startten onderzoekers van het Erasmus MC in Rotterdam en het UMC St Radboud in Nijmegen genetisch onderzoek naar 'kegeldysfunctiesyndromen', zoals achromatopsie. Zij ontdekten welke genen een rol spelen bij deze aandoeningen. Welk perspectief bieden de ontdekkingen voor mensen met achromatopsie? Oogartsen Caroline Klaver en Alberta Thiadens van het Erasmus MC lichten het toe.

‘Als je achromatopsie hebt, dan heb je vanaf je geboorte meestal maar 10% zicht. Je ziet geen kleuren en vaak is er ook sprake van nystagmus, oftewel wiebelogen’, vertelt oogarts Caroline Klaver. In 2000 startte zij in Rotterdam een poli gericht op netvliesandoeningen met een genetische oorzaak. Ook patiënten met achromatopsie komen bij haar. ‘De oorzaak van achromatopsie is een aangeboren kegelaandoening in het netvlies’, legt zij uit. ‘In het netvlies zitten kegeltjes en staafjes. Het licht dat op het netvlies valt, wordt door deze kegeltjes en staafjes omgezet in een elektrisch signaal dat naar de hersenen wordt geleid. Bij iemand met een kegeldysfunctie werken de kegeltjes niet goed. Daardoor ontstaan problemen in het waarnemen van kleuren en details. In de beginperiode van de poli was er nog maar weinig bekend over de genen die verantwoordelijk zijn voor deze aandoening; het was nog onontgonnen gebied. Dat was voor ons aanleiding om een onderzoek te starten naar de gendefecten die dit veroorzaken.’

### Wat is achromatopsie?

Achromatopsie is een zeldzame netvliesandoening die vanaf de geboorte aanwezig is, maar niet of nauwelijks erger wordt. Wereldwijd lijdt één op de dertigduizend mensen aan achromatopsie, in Nederland naar schatting zo’n 500 mensen. Letterlijk betekent achromatopsie: geen kleuren zien. Mensen met achromatopsie zien de wereld volledig in grijstinten. Vaak gaat dit gepaard met een overgevoeligheid voor licht (fotofobie) en problemen met het scherpstellen van het beeld. Soms hebben zij ook nystagmus, ‘wiebelogen’; de ogen maken onbedoeld steeds kleine bewegingen. Behandeling van achromatopsie is tot nu toe beperkt tot ondersteuning met hulpmiddelen. Denk aan een getinte bril of lenzen, een loep en andere vergrotingsapparatuur.

*“Vóór het 9<sup>e</sup> jaar zijn de kansen het best om met genterapie iets te bereiken”*



Caroline Klaver

### Dezelfde voorouders

In 2007 begon Alberta Thiadens onder begeleiding van onder anderen Caroline Klaver een promotieonderzoek naar kegeldysfunctie-syndromen. In 2011 promoveerde zij op dit onderwerp. ‘Omdat het om zeldzame aandoeningen gaat, hebben we samenwerking gezocht met oogartsen van andere medische centra om onze krachten te bundelen’, vertelt Alberta Thiadens. ‘Op die manier bereikten we ruim 150 patiënten met kegeldysfunctie-syndromen in Nederland. Vervolgens zijn we op DNA-niveau gaan kijken naar

afwijkingen in de kegeltjes in het netvlies. Daarbij vonden we een aantal genen die een rol spelen bij kegeldysfunctie, waarvan enkele al bekend waren. Maar we hebben ook een nieuw gen gevonden, dat van belang is bij achromatopsie, het PDE6C-gen, al komt dit gen niet zoveel voor bij Nederlandse achromatopsiepatiënten. In Nederland heeft zo'n 90% van alle mensen met achromatopsie mutaties in het CNGB3-gen. Dit gen vormt een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij de lichtomzetting in de kegels. Achromatopsie is een recessief overervende aandoening. Dat wil zeggen dat je van zowel je vader als moeder een genkopie overerft waarin een mutatie – een DNA-foutje – zit. Dat betekent dat alle personen met de achromatopsie altijd twee mutaties dragen, één is afkomstig van vader en één van moeder.

### Hoe jonger, hoe beter

‘Bij sommige mensen in het onderzoek bleken er nog wel kegeltjes intact te zijn; dit waren vooral jonge mensen’, vervolgt Alberta. ‘Terwijl bij oudere mensen de kegeltjes afgebroken en verdwenen waren. Zo kwamen wij tot de conclusie dat er met name bij jonge mensen nog een basis is om iets te kunnen doen met gentherapie. Dit ontdekten we toen we scans van het netvlies maakten, waarbij we keken naar het maculagebied. Dit is het centrum van het netvlies waar zich uitsluitend kegeltjes bevinden en waarmee je details scherp kunt zien. Vóór het negende jaar zijn de kansen het best om met gentherapie iets te bereiken. Maar we zijn nog niet zover dat we deze gentherapie kunnen toepassen bij mensen, daar moet nog veel onderzoek voor gedaan worden.’

### Recente proeven

Waarom moet je denken bij de toekomstige gentherapie voor achromatopsiepatiënten? ‘Er wordt dan een goede, gezonde variant van het gen dat bepalend is voor achromatopsie gekoppeld

*“In Nederland heeft 90% van de mensen met achromatopsie mutaties in hetzelfde gen”*



Alberta Thiadens

aan een goedaardig virus’, legt Caroline Klaver uit. ‘Dit wordt via een injectie in het netvlies van de patiënt gebracht op de plek waar de verantwoordelijke kegeltjes zich bevinden. Het goede gen moet dan de functie van het beschadigde gen overnemen. Recent zijn er met knaagdieren en schapen met achromatopsie proeven gedaan met deze therapie. De kegeltjes leken daarna weer te functioneren. Toch is dit nog geen garantie voor succes. Gentherapie is voor het eerst in 2006

► lees verder op blz. 15

► vervolg van blz. 13

getest voor de ziekte van Leber, waarbij sprake is van netvliesdegeneratie. Daarbij bleek dat één genterapeutische behandeling waarschijnlijk niet voldoende is. Het ligt allemaal wat ingewikkelder dan de aanvankelijke publicaties deden geloven. Misschien omdat het goede DNA niet in alle cellen terecht komt, maar slechts in een deel daarvan? Ik denk dat het minstens nog vijf tot tien jaar duurt voor we genterapie op grotere schaal kunnen toepassen bij mensen.'

### Patiëntenvereniging AchroNED

AchroNED is de belangenorganisatie van en voor mensen met achromatopsie. De vereniging bestaat uit zo'n dertig volwassenen die zelf achromatopsie hebben en de ouders van ongeveer twintig kinderen met deze oogafwijking. Op de website van AchroNED is meer informatie te vinden over de aandoening, genetisch onderzoek en activiteiten van de vereniging.

### Verwachting

Wat kan deze genterapie in de toekomst betekenen voor mensen met achromatopsie? Caroline Klaver: 'Voorwaarde is dat de patiënt nog goede kegels heeft. Als je het goede gen aanbrengt in het netvlies en de functie van de kegels kan zich herstellen, dan zou je verwachten dat deze hun taak weer oppakken. Als je met genterapie alle kegels bereikt die het goede gen missen, dan kun je in principe weer een goed zicht verwachten. Maar in praktijk zal het lastig zijn al deze kegels te bereiken. Ik denk dat we al blij mogen zijn als we patiënten weer 30% zicht kunnen geven, zodat ze weer kunnen lezen. Ook het zien van kleuren zou daarmee verbeteren.'

Voor oudere mensen met achromatopsie, bij wie de kegeltjes al zijn afgebroken, biedt deze genterapie geen uitkomst. Welke behandelingsmogelijkheden bieden voor hen in de toekomst perspectief? 'Hierbij kun je denken aan celvervangings therapie. Bijvoorbeeld aan stamceltherapie of aan chips die je implanteert. Het zijn reële opties, er zijn ontwikkelingen gaande, maar het staat nog in de kinderschoenen.'

### Korte termijn

Geduld is dus geboden voordat genterapie en stamceltherapie voor mensen met achromatopsie binnen handbereik komen. Wat is er op kortere termijn mogelijk? 'Alles wat mijn patiënten op Google vinden aan mogelijkheden, bespreek ik met hen. Ik vertel wat reëel is en wat voorlopig niet. Helaas heb ik op korte termijn niet echt een therapie te bieden die de situatie blijvend verbetert. We volgen patiënten om te kunnen zien hoe het met hun kegels gesteld is. Zodra iemand verder geholpen kan worden, doen we dat uiteraard. Verder bespreken we vooral de mogelijke hulpmiddelen, zoals speciale brillen en lenzen die de klachten van lichtschuwheid kunnen verminderen. En we bieden begeleiding. Dit alles is erop gericht dat de patiënten zich beter kunnen redden in het dagelijks leven. Het zal nog zeker 10 jaar duren voordat het perspectief van achromatopsiepatiënten beter zal zijn. Er zijn dus nog wat hobbels te nemen de komende jaren.'

[www.achromatopsie.nl](http://www.achromatopsie.nl)

Lees ook op pg. 24 het verhaal van Paul Verhagen, slechtziende fotograaf met achromatopsie.

