

DOSSIER

Wetenschap is voortdurend in beweging. Bestaande kennis wordt constant in vraag gesteld en nieuwe inzichten worden dagelijks verworven. In laboratoria en ziekenhuizen timmeren gedreven mensen iedere dag verder aan betere behandelingen en zorg voor mensen die dat zo hard nodig hebben. In dit dossier laten we twee van die onderzoekers aan het woord: dr. Marlies Destoop zette modulators in voor de behandeling van een ongeboren kind met muco, en prof. Cédric Govaerts probeert er met nanobody's voor te zorgen dat modulators beter werken voor meer mensen. Als toemaatje brengen we ook nog nieuws over de ontwikkeling van een nieuw type pancreasenzymen. Want laat dit duidelijk zijn: onderzoek staat nooit stil, en de enige weg is vooruit. Veel leesplezier!

VROEG, VROEGER, VROEGST: KAFTRIO IN DE BUIK

Als het op behandeling met modulators aankomt, weten we intussen dat hoe vroeger kinderen met muco kunnen starten met modulators, hoe beter de resultaten zijn op lange termijn. Baby's met bepaalde gating-mutaties kunnen al vanaf 4 maanden Kalydeco krijgen. Voor Kaftrio ligt de grens vandaag op 2 jaar, al lopen er studies die onderzoeken of dat veilig kan vanaf 1 jaar. Maar onderzoekers en artsen gaan nóg een stap verder: wat als we al behandelen terwijl de baby nog in de buik zit?

Wat weten we vandaag?

Muco begint veel vroeger schade aan te richten dan we lang gedacht hebben. Ongeveer 85% van de baby's heeft bij de geboorte al schade aan de pancreas. En zo'n één op de vijf baby's krijgt te maken met een ernstige darmverstopping (meconium ileus), soms al zichtbaar op de prenatale echo. Uit dierstudies blijkt dat het vroeg opstarten van modulators dit soort schade kan voorkomen. En stilaan verschijnen de eerste meldingen uit de praktijk: bij een aantal baby's met muco waarvan de mama (zonder muco) tijdens de zwangerschap Kaftrio

nam (situatie C), lijkt de behandeling te helpen om de pancreas te beschermen en darmproblemen te verminderen.

Dat klinkt veelbelovend. Maar er zijn ook belangrijke vragen.

Is dat wel veilig?

Zwangere vrouwen werden uitgesloten uit de oorspronkelijke studies met modulators. Intussen blijven de meeste mama's met muco hun modulators doornemen tijdens de zwangerschap (situatie A of B). Het lijkt erop dat dit veilig kan, zonder noemenswaardige problemen bij de baby na de geboorte. Maar harde gegevens over de veiligheid

van Kaftrio voor het ongeboren kind ontbreken. Er bestaan ook geen internationale richtlijnen voor het prenatale gebruik van Kaftrio: wanneer zou je moeten starten? Welke dosis is veilig én doeltreffend? Hoe lang geef je de behandeling? Om antwoorden te vinden, kwamen internationale experts eind 2024 samen in de Verenigde Staten voor een workshop over dit thema.

Wat concludeerden de experts?

• Op het moment van de workshop waren er ongeveer twintig bekende zwangerschappen wereldwijd waarbij baby's met muco al in



A. Mama met muco
Baby met muco





B. Mama met muco
Baby gezonde drager



C. Mama gezonde drager
Baby met muco

Figuur: Drie omstandigheden waaronder een baby blootgesteld kan worden aan modulators die de mama inneemt.

 Muco
 Gezonde drager van muco

de buik behandeld werden. De resultaten zijn bemoedigend: bij de meeste baby's verdween de darmverstopping na de start van Kaftrio. Bij drie kindjes was na de geboorte toch een ingreep nodig. Kaftrio leek voor zowel moeder als kind veilig.

- We weten nog niet wat de juiste dosis is en wanneer best gestart wordt.
- Artsen én ouders moeten goed geïnformeerd worden over zowel de mogelijkheden als de risico's. Er moeten internationale richtlijnen komen.
- Alle bestaande en toekomstige gevallen moeten zorgvuldig opgevolgd worden om ervan te leren.
- Er is dringend nood aan een klinische studie om veiligheid, timing en dosering goed vast te leggen en mogelijke bijwerkingen te monitoren.


Wat nu?

Onderzoekers verwachten dat we deze aanpak in de toekomst meer gaan zien, vooral om schade al vóór de geboorte te voorkomen. Maar eerst moeten we zeker zijn dat het veilig is.

Hiernaast lees je het verhaal van dokter Marlies Destoop (UMC Utrecht), die een zwangere mama behandelde met Kaftrio.

“We testen Kaftrio uit bij gezonde vrouwen die een baby met muco dragen”

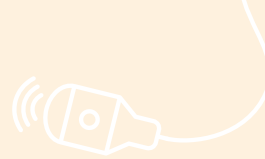
Dokter Marlies Destoop combineert haar opleiding tot kinderarts aan de Vrije Universiteit Brussel met een doctoraat aan het UMC Utrecht in Nederland

 ormaal zien de darmen van een ongeboren kind er op een zwangerschapsecho donker uit. Maar soms zijn ze even helder als botweefsel. Dit verschijnsel heet 'hyperechogene darmen' en kan op muco wijzen. Door het taaie slijm in de darm wordt het meconium (de eerste stoelgang) dikker en taaier. Dat ziet er op echo witter uit. Dokter Destoop: "Dit kan ont-aarden in een darmverstopping: 'meconium ileus'. Het kan leiden tot levensbedreigende complicaties, zoals darmperforatie of buikvliesontsteking. Behandelen kan pas na de geboorte. Soms raakt het opgelost met een darm-spoeling, maar bij acht op de tien

baby's met meconium ileus is een operatie nodig."

Sinds kort experimenteren artsen met een alternatieve aanpak. Ze geven Kaftrio aan toekomstige mama's, ook al hebben ze zelf geen muco (situatie C). Het is geweten dat een deel van de medicatie via de placenta bij de baby terecht komt. De hoop is dat dit de darmverstopping oplost of minder ernstig maakt.

Dokter Destoop: "Kaftrio is nog niet goedgekeurd tijdens de zwangerschap. Toch hebben we al behoorlijk wat ervaring met Kaftrio tijdens de zwangerschap. Toekomstige mama's die wél muco hebben (situatie A of B), kiezen er immers steeds vaker voor om hun ▶



medicatie door te nemen. Tot nu toe zien we geen ernstige gevolgen voor de moeder of het kind.”

Dat zwangere vrouwen mét muco Kaftrio doornemen, lijkt dus te verantwoorden. Maar wat met vrouwen die geen muco hebben, maar wel een baby met muco verwachten? Als dat kindje aan meconium ileus lijdt, is het dan zinvol dat zij Kaftrio nemen?

Dokter Destoop: “In Utrecht hadden we zo’n mama. Rond 21 weken zag haar arts op de echo hyperechogene darmen. Een vruchtwaterpunctie bevestigde dat de baby muco had. Na overleg met ouders, artsen, de ethische commissie en de ziekteverzekering werd beslist om Kaftrio op te starten. De mama was toen 27 weken ver.”

Ondanks de Kaftrio-kuur werd de baby toch met een darmverstopping geboren. Het kindje werd geopereerd en stelt het

inmiddels gelukkig goed. De artsen vonden geen bijwerkingen bij de mama en het kind. Is het experiment nu mislukt?

Dokter Destoop: “Moeilijk te zeggen. Deze aanpak is voor zover we weten nog maar bij een beperkt aantal vrouwen uitprobeerde, en nog niet alle onderzoek is al gepubliceerd. In de eerste twee gevallen nam de mama Kaftrio pas vanaf 30 à 32 weken. Bij deze twee baby’s verdween de darmverstopping wél voor de geboorte. Speelde de timing een rol? Intuïtief zou je nochtans denken: hoe vroeger je start, hoe beter. Een andere mogelijkheid is dat onze baby een ernstigere vorm van meconium ileus had. Misschien konden we de situatie daardoor niet meer omkeren, maar heeft Kaftrio wel ergere complicaties voorkomen. Of misschien is de verstopping bij

die andere baby’s spontaan verdwenen – dat gebeurt in twintig procent van de gevallen.”

Optimaal opstartmoment, optimale dosis, veiligheid: er zijn nog veel blinde vlekken, beseft dokter Destoop. “We moeten nu zoveel mogelijk gegevens verzamelen, over de concentratie van Kaftrio bij de moeder, in de navelstreng, bij de foetus,... Momenteel lopen er verschillende grootschalige studies bij zwangere vrouwen die Kaftrio doornemen. Als dit efficiënt én veilig blijkt te zijn, zal dat uiteindelijk leiden tot internationale richtlijnen die artsen kunnen volgen en die een terugbetaling mogelijk maken.” ●

En in België?

Uit gesprekken met de Belgische muco centra weten we dat ook in ons land al enkele mama’s tijdens hun zwangerschap Kaftrio kregen omdat hun baby muco heeft en er darmafwijkingen te zien waren op de prenatale echo. De resultaten verschillen van geval tot geval, zoals je kan lezen in het interview met dokter Destoop.

Omdat Kaftrio voor deze specifieke situatie nog niet officieel is goedgekeurd op Europees niveau, is er telkens toestemming nodig van de Ethische Commissie van het ziekenhuis. De mama moet daarnaast ook een toestemmingsformulier ondertekenen.

Belgische artsen benadrukken dat er meer onderzoek nodig is, zodat we deze behandeling in de toekomst gerichter kunnen inzetten vóór de geboorte. Het is bovendien belangrijk dat gynaecologen goed op de hoogte zijn van deze mogelijke behandelingsoptie.



Dokter
Marlies Destoop

“De combinatie van modulators en nanobody’s zou de behandeling van muco wel eens kunnen revolutioneren.”

Professor Cédric Govaerts is onderzoeksdirecteur bij FNRS, Fonds de la Recherche Scientifique (de Franstalige tegenhanger van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek in Vlaanderen). Daarnaast leidt hij het Laboratorium Biochemistry and Structural Biology aan de Vrije Universiteit Brussel. Samen met onderzoeksteams in de Verenigde Staten, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland bestudeert hij het CFTR-eiwit en zogenaamde nanobodies: kleine antistoffragmenten die in de toekomst misschien kunnen zorgen voor een lichtere behandeling en een betere levenskwaliteit voor meer mensen met mucoviscidose.

De resultaten van de eerste testen op celsystemen werden erg positief onthaald tijdens het voorbije Noord-Amerikaanse mucocongres in Seattle. Ze schetsen een bijzonder veelbelovend vooruitzicht.

Waarom is het CFTR-eiwit zo belangrijk?

Prof. Govaerts: “Er zijn maar weinig eiwitten zo belangrijk als CFTR. Door kanaaltjes in de celwand te vormen, zorgt het voor een vlotte doorgang van chloridedeeltjes in belangrijke organen zoals de longen en het spijsverteringsstelsel. Als het CFTR-eiwit niet goed werkt, heeft dat zware gevolgen voor de patiënt. Maar onze studies laten ook zien dat dit eiwit nog andere verrassende eigenschappen heeft. Eerlijk gezegd: we blijven ons verbazen. Dat is de magie van wetenschap.”

Kunt u de huidige stand van het onderzoek schetsen?

“Bij iemand met muco heeft het CFTR-eiwit een mutatie, zoals bijvoorbeeld F508del, die de functie ervan verstoort. Daardoor kunnen de chloridedeeltjes niet meer goed door de celwand

worden getransporteerd. In ons jargon spreken we dan van een ‘destabilisatie’ van het kanaal. Deze veranderingen leiden tot ademhalingsproblemen en bacteriegroei doordat het van nature aanwezige slijmlaagje in de longen dik en taai wordt. Het gevolg: terugkerende infecties, zelfs bij intensieve antibiotica-behandelingen.

Op dat punt komen de nanobodies in beeld. Hun rol is om de stabiliteit van het CFTR-eiwit te herstellen. Ze werken samen met de modulators. Die helpen eerst het defecte eiwit om de celwand te bereiken (rijping) en vervolgens het transport van de chloridedeeltjes te verbeteren.”

Welke resultaten hebt u kunnen observeren?

“Door de antistoffen van lama’s individueel te isoleren, konden we

een nanobody identificeren dat precies de eigenschappen heeft die we zochten: het stabiliseert het CFTR-eiwit op een zeer specifieke plaats waar de F508del-mutatie zich bevindt.

We hebben dit nanobody in het labo gereproduceerd via moleculaire biologie en vervolgens getest op celsystemen. Uit die testen blijkt duidelijk dat het nanobody zowel de rijping van het gemuteerde CFTR-eiwit als de werking van het kanaal aanzienlijk verbetert, vooral wanneer het gecombineerd wordt met modulators.

Onze bevindingen sluiten perfect aan bij de spectaculaire vooruitgang van de afgelopen jaren. Waar men tot amper tien jaar geleden vooral de symptomen van mucoviscidose behandelde, richten we ons nu rechtstreeks op de moleculaire oorzaak van de ziekte. Onze kijk op mucoviscidose is radicaal veranderd.”

Kunnen we beter doen dan behandelingen met modulators?

“Modulators hebben het leven van veel mensen met muco ingrijpend verbeterd, dat staat vast. Maar hun werking kan en moet nog verder worden versterkt. Bovendien zijn er mutaties die niet reageren op modulators, en reageren sommige patiënten, hoewel ze de overeenstemmende mutaties hebben, toch niet op de behandeling. Daarom moeten er alternatieven of aanvullende therapieën worden ontwikkeld, ▶



Prof. Cédric Govaerts,
Onderzoeksdirecteur
FNRS en professor
aan de VUB

zodat iedereen de voordelen van deze revolutionaire aanpak kan ervaren.

Met ons onderzoek willen we de ziekte beter begrijpen én manieren vinden om die te behandelen. We weten ondertussen dat nanobodies op een andere manier op het gemuteerde CFTR-eiwit inwerken dan modulatoren. Een combinatie van modulatoren en nanobodies zou dus een synergetisch effect kunnen geven: een effect dat veel sterker is dan de som van beide afzonderlijk. Wat we in het labo zien, bevestigt dat deze synergie effectief optreedt. De volgende stappen zijn testen op kleinere dieren en, als de resultaten positief blijven, de start van klinische studies.

Daarnaast opent ook mRNA-technologie, die sinds de COVID-19-crisis algemeen bekend werd, nieuwe perspectieven. Daarbij wordt het DNA van onze cellen niet aangepast. In plaats daarvan krijgt het lichaam

een tijdelijke genetische boodschap toegediend. Die boodschap leert de cellen precies wat ze moeten aanmaken om de ziekte beter te kunnen aanpakken.

Door nanobodies onder de vorm van mRNA toe te dienen, bijvoorbeeld via een puff, laten we het lichaam zelf deze nanobodies aanmaken – alsof we de cellen even een handleiding meegeven. Zo kunnen we rechtstreeks inwerken op mutaties die vandaag moeilijk of niet reageren op bestaande therapieën.”

Welke patiëntengroep zou van uw onderzoek voordelen kunnen ondervinden?

“Onze resultaten tonen dat de synergie tussen modulatoren en nanobodies theoretisch ook mutaties kan verbeteren die tot nu toe amper reageerden op bestaande medicatie, zelfs wanneer modulatoren werden voorgeschreven.

Dat is bijzonder hoopgevend voor

mensen die vandaag moeilijk een passende behandeling vinden.”

Kunnen nanobodies werken bij klasse 1-mutaties of stopmutaties?

“Helaas niet. Bij klasse 1-mutaties wordt het CFTR-eiwit vroegtijdig afgebroken en dus helemaal niet geproduceerd. Zonder eiwit hebben de nanobodies geen doelwit om op in te werken en gebeurt er dus niks. Bij F508del (klasse 2) is er wél een eiwit aanwezig, zij het instabiel. Dat maakt ingrijpen mogelijk.”

Hoe kijkt u zelf naar de toekomst?

“Met veel optimisme. We zijn nu ongeveer tien jaar bezig en hebben enorme vooruitgang geboekt. Natuurlijk ligt er nog een lange weg voor ons, maar de resultaten, de internationale kennisuitwisseling en de academische steun tonen dat we op het juiste spoor zitten. Elke ochtend vertrek ik met enthousiasme naar het labo. Niets is onomkeerbaar, alles is mogelijk.” ●

VEGAN PANCREASENZYMEN: DE TOEKOMST?

Al sinds de jaren '40 worden varkenspancreassen gebruikt om enzymsupplementen te maken voor mensen van wie pancreas niet goed werkt. Maar de wereld verandert, en er zijn verschillende redenen om op zoek te gaan naar een alternatief dat niet van dierlijke oorsprong is. Recent voerde een farmabedrijf een klinische proef uit met een enzymsupplement afkomstig uit schimmels, en dat lijkt te werken.

Creon en Co: tijd voor alternatieven

Bij ongeveer 85% van de mensen met muco werkt de pancreas onvoldoende. Dit orgaan produceert de enzymen die nodig zijn om voedsel in de dunne darm in kleine stukjes te knippen. Als dat niet gebeurt, worden vetten, vetoplosbare vitamines en eiwitten maar slecht verteerd en verlaat een groot deel het lichaam via de stoelgang. Enzymsupplementen zoals Creon helpen om dat probleem op te vangen en zijn voor velen onmisbaar.

Toch is het productieproces van deze supplementen, die nog altijd uit varkens afkomstig zijn, nauwelijks geëvolueerd sinds de jaren '70. Bovendien hebben we in België de laatste jaren herhaaldelijk te maken gehad met Creon-tekorten, wat voor onzekerheid en stress zorgde. Daarbovenop kiezen steeds meer mensen bewust voor plantaardige producten of vermijden ze om religieuze of culturele redenen varkensproducten. Een

betrouwbaar, veganistisch alternatief zou dus welkom zijn.

ANG003: een enzymcombinatie afkomstig uit schimmels

Deze zomer publiceerde Anagram Therapeutics de eerste resultaten van een fase 1-studie met ANG003. Zo'n fase 1-studie is het allereerste onderzoek bij mensen om te testen of een nieuw middel veilig is en welke dosis goed verdragen wordt. ANG003 bevat dezelfde drie belangrijke enzymen als klassieke supplementen: lipase, protease en amylase, goed voor de vertering van respectievelijk vetten, eiwitten en koolhydraten. Het grote verschil? Deze enzymen worden geproduceerd door specifieke schimmels en vervolgens gezuiverd, waardoor ze veilig gebruikt kunnen worden bij mensen. In totaal namen 51 mensen met muco en een niet-werkende pancreas deel aan het onderzoek. Op de eerste studiedag aten zij een vetrijk ontbijt, een proteïne-reep en omega 3-capsules, zonder enzymsupplementen. De opname

van voedingsstoffen werd gemeten. Op dag vijf deden ze exact hetzelfde, maar mét één dosis ANG003. Daarbij werden verschillende sterktes uitgetest.

ANG003 zorgt ervoor dat vetten beter worden opgenomen dan met varkensenzymen

De resultaten waren opvallend: de opname van verschillende voedingsstoffen verbeterde wanneer ANG003 werd ingenomen. Vooral de opname van omega 3-vetzuren sprong eruit. Eén dosis ANG003 zorgde ervoor dat het gehalte omega 3 in het bloed van deelnemers met muco even hoog werd als bij mensen zonder muco – en dat gedurende 24 uur. Eerder onderzoek toont aan dat mensen met muco die klassieke varkensenzymen innemen, die normale waarden eigenlijk nooit bereiken. Omdat omega 3-vetzuren mogelijk een positief effect hebben op de longfunctie en het risico op opstoten van longinfecties doen dalen, zou een betere opname dus niet alleen de spijsvertering ten goede komen, maar mogelijk ook de algemene gezondheid. ANG003 werd bovendien goed verdragen. De fabrikant plant nu een fase 2-studie om het middel verder te testen bij een grotere groep deelnemers en om te onderzoeken hoe effectief het echt is. ●

i Het volledige artikel kan je hier terugvinden (in het Engels):

