

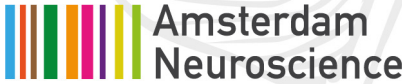


Gentherapie bij metachromatische leukodystrofie: het belang van registers

Daphne Schoenmakers, d.schoenmakers@amsterdamumc.nl
Nicole I. Wolf, n.wolf@amsterdamumc.nl



European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases
Network Neurological Diseases (ERN-RND)



Amsterdam Neuroscience



vrije Universiteit amsterdam



Emma Children's Hospital
Amsterdam UMC

1



Metachromatische leukodystrofie

- Een van de speerpunten van het Amsterdam Leukodystrofie Centrum sinds 2008
- Onderzoek naar
 - Uitkomsten behandeling
 - Symptomatische behandeling
 - Neuropathie
 - Mechanismen van hematopoietische stam cel transplantatie (HSCT)
 - Biomarkers (MRI, MR spectroscopie, andere bepalingen)
 - Ziektereisters
- Nauwe samenwerking met andere groepen



2

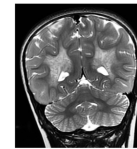
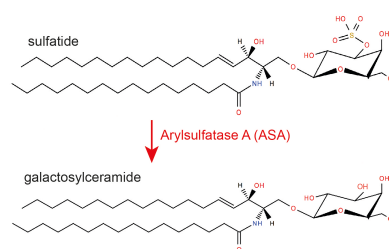


Metachromatische leukodystrofie (MLD)

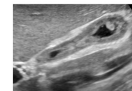
- Voor het eerst beschreven in 1920 door Alzheimer
- Lysosomale stapelingsziekte met autosomal recessieve overerving
- Lage tot afwezige activiteit van het enzyme of arylsulfatase A (ASA)
- Opstapeling van sulfatides (vooral in celmembranen)

Diagnose

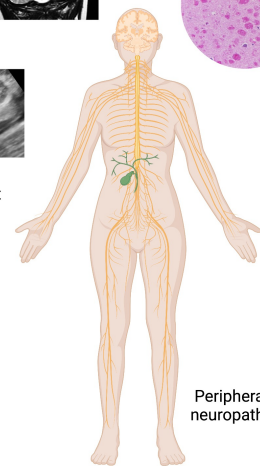
- Klinische verschijnselen en MRI hersenen
- ASA activiteit in witte bloedcellen
- DNA onderzoek naar varianten in *ARSA*
- Sulfatide excretie in urine



Leukodystrophy with sulfatide storage



Gallbladder involvement



Peripheral neuropathy

3



MLD: Clinical presentation

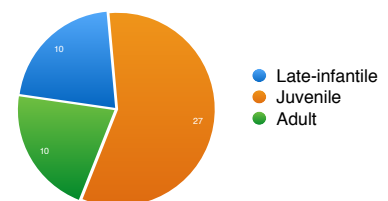
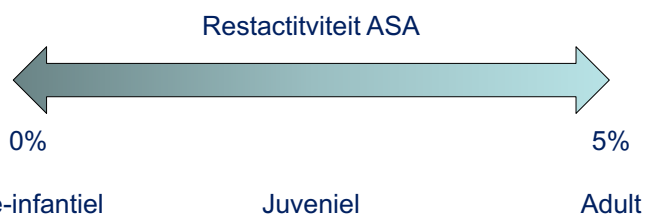
Begin < 30 maanden: Laat-infantiele vorm

Begin 30 maanden – 16 jaar: Juveniele vorm (vroeg/laat)

Begin > 16 jaar: Adulte vorm

Vroeg begin → motore verschijnselen, snelle achteruitgang

Laat begin → cognitieve verschijnselen, zeer trage achteruitgang



44 patiënten binnen 10 jaar:
4-5 patiënten per jaar

4



Behandelopties

- Hematopoietische stam cel transplantatie (HSCT)
- Ex vivo gentherapie (GT-HSCT)
- Intrathecale enzymvervangende therapie (ERT), EMBOLDEN studie



Of en welke behandeling hangt af van

- Leeftijd en MLD vorm
- Wel/niet al verschijnselen
- Beschikbaarheid

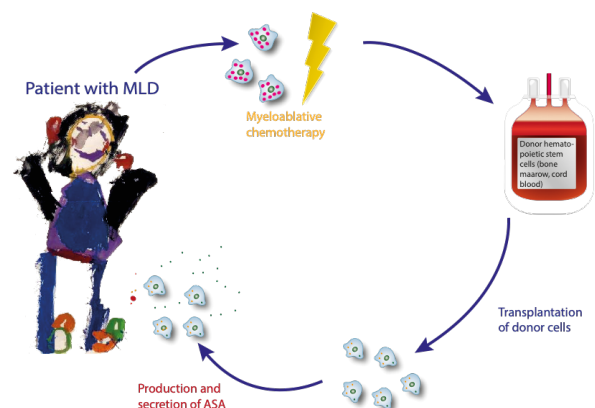


5



Wat al bekend is: HSCT

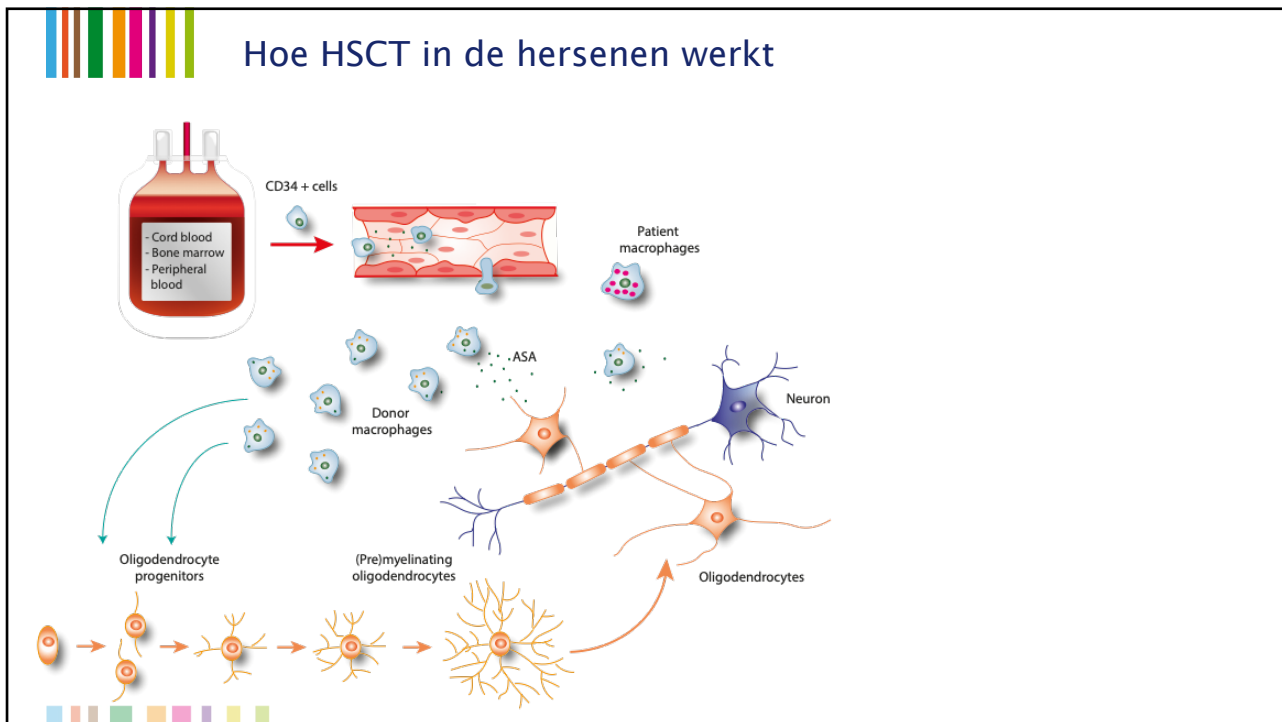
- Werkt als verricht voor begin verschijnselen (bij kinderen > 4 j, voor jongere kinderen weinig positieve berichten)
- Kan de ziekte stabiliseren als verricht kort na begin verschijnselen, zeker bij patiënten met laat juveniele en adulte vorm
- Geen invloed op reeds bestaande perifere neuropathie
- Kan snelle achteruitgang veroorzaken indien te laat verricht
- Significante morbiditeit en mortaliteit
- Lange termijn uitkomsten nog steeds onduidelijk



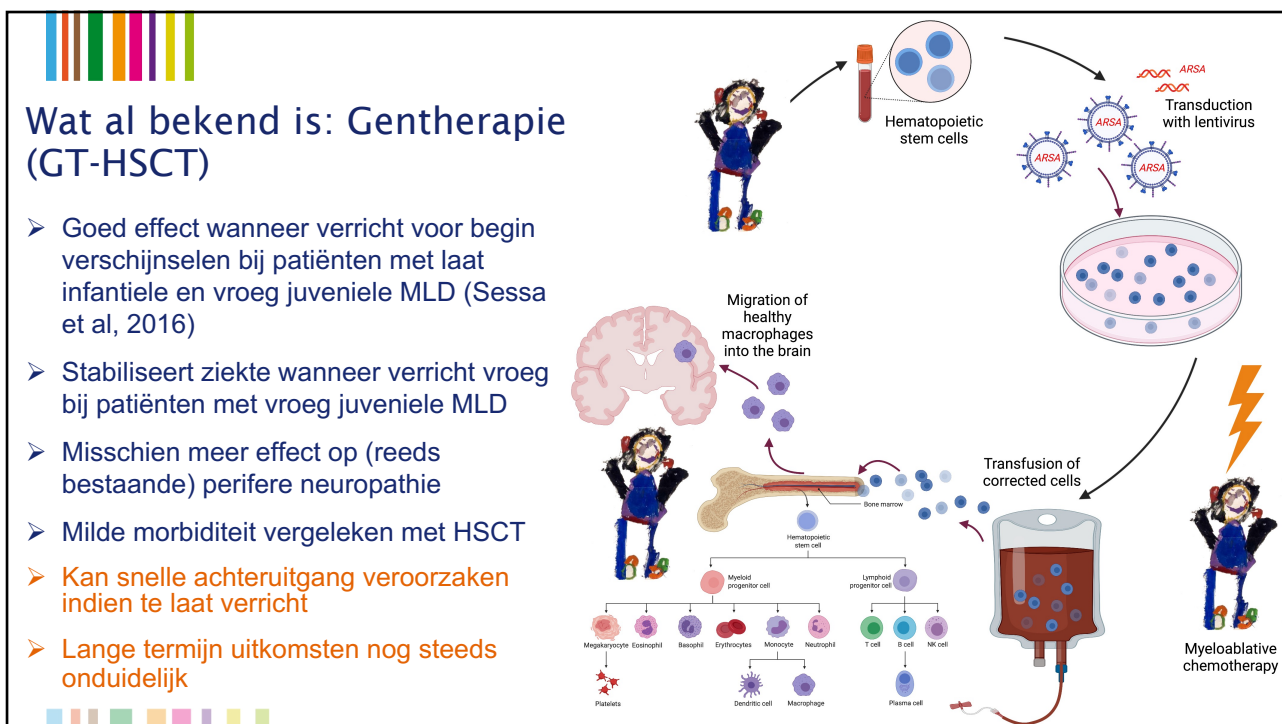
Gröschel et al 2016, Boucher et al 2015, van Rappard et al 2016



6



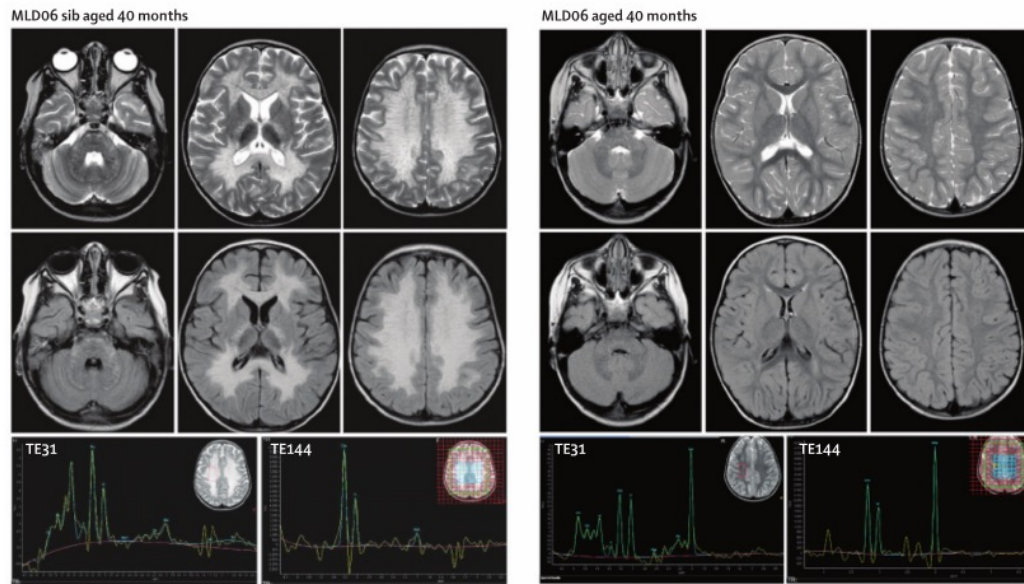
7



8



Results from the MLD gene therapy trial



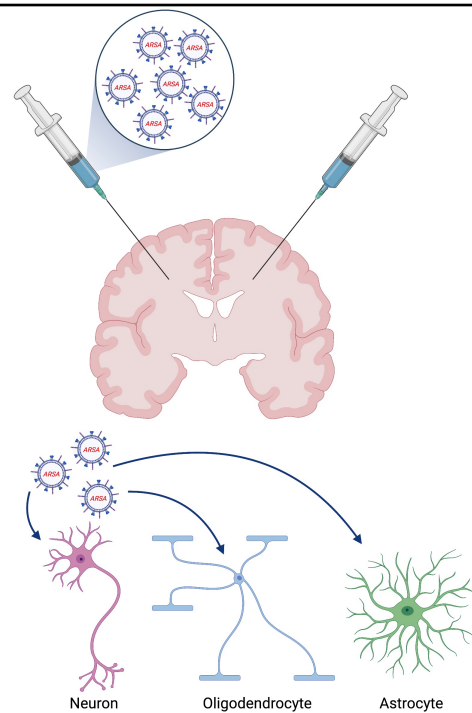
Sessa M et al, The Lancet, 388 (10043), 2016

9



Wat al bekend is: Gentherapie (GT-HSCT)

- Intracerebrale gentherapie effectief in apen
- Intracerebrale gentherapie getest in een kleine trial van 4 patiënten (Sevin et al)
- Geen effect, oorzaak hiervoor niet bekend



10



Uitdagingen

- Hoe beslissen of een patiënt die al milde verschijnselen heeft nog baat heeft van therapie?
- Wat te doen bij laat-juvenile patiënten zonder motore verschijnselen
- Hoe succes van een behandeling evalueren
- Hoe lange termijn uitkomsten onderzoeken



11



Hoe we deze vragen kunnen beantwoorden

- Onafhankelijke ziekterejesters ook voor patiënten met verschillende behandelingen
- Hiepriik voor MLD (komt met extra vragen)
- Geaccepteerde criteria voor behandelbeslissingen
- Coördinatie van plannen van trials (trial design), ook wat de inclusie criteria betreft



12