

Krachtenbundeling voor onderzoek stofwisselingsziekten

# Kleine fouten met ingrijpende gevolgen

Het zijn foutjes van niks, zou je denken. Maar hoe klein ook, de gevolgen kunnen ernstig, soms zelfs dodelijk zijn. Stofwisselingsziekten. Er zijn er veel, heel erg veel. Afzonderlijk zeldzaam, maar als groep één van de belangrijkste doodsoorzaken bij kinderen. Door de krachten in Nederland te bundelen komen onderzoek, diagnose en behandeling in een stroomversnelling, verwachtten hoogleraar Dirk Lefeber en internist Mirian Janssen.

Het menselijk lichaam ziet er op een afstand tamelijk vastomlijnd en overzichtelijk uit. Op moleculair niveau is dat heel anders. Daar is de mens een gistend vat vol botsende en reagerende stoffen. Stoffen uit onze voeding worden omgezet in nieuwe bouwstenen. Moleculen worden vastgegrepen en meegesleept. Ze worden ergens aan vastgehaakt of juist van losgemaakt. Al deze processen, samengevat onder de naam stofwisseling of metabolisme, leggen de basis voor wie of wat we zijn.

## Teveel of te weinig

In deze strak geregisseerde stofwisselingsprocessen kan het structureel misgaan door een fout in ons erfelijk materiaal. 'In zo'n geval

spreken we van een stofwisselings- of metabole ziekte', zegt Dirk Lefeber, hoogleraar Glycosyleringsziekten. 'Als een stap in de stofwisseling niet goed wordt uitgevoerd kun je in de problemen komen. Of je krijgt teveel van een stof die niet meer wordt omgezet of je krijgt juist een gebrek aan een stof die niet meer kan worden aangemaakt. Of beide verschijnselen treden op.'

## Behandelbaar, maar zwaar

'In enkele gevallen kun je met een specifiek dieet de problemen verlichten of verhelpen', zegt internist Mirian Janssen, gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. 'In zo'n geval is de ziekte "behandelbaar". Een snelle diagnose is dus heel belangrijk om de juiste

'Op moleculair niveau is de mens een gistend vat vol botsende en reagerende stoffen'

behandeling zo vroeg mogelijk te kunnen starten. Maar denk daar niet te licht over. Het betekent een enorme belasting voor ouders en patiënt. Stel je voor dat je maar beperkt eiwit mag eten, dat vergt een enorme discipline en snijdt dwars door onze eetgewoonten, sociale contacten en levensstijl heen. Dat wordt zwaar onderschat. Op elke "overtreding" kan een ontregeling van de stofwisseling volgen met als resultaat een ziekenhuisopname en een verdere achteruitgang van de conditie.'

## Veel verschillende ziekten

Meestal is de situatie echter veel complexer. Doordat er enorm veel verschillende stofwisselingsziekten zijn, is herkenning vaak lastig. Mirian Janssen: 'Sommige patiëntjes ►

## United for Metabolic Diseases:

### Sneller opsporen en behandelen van stofwisselingsziekten

Het United for Metabolic Diseases (UMD) is een onderzoekssamenwerking van zorgprofessionals en onderzoekers van de zes Nederlandse academische centra, die aan erfelijke stofwisselingsziekten werken, samen met de overkoepelende patiëntenvereniging voor metabole ziekten VKS. Via een startkapitaal van de Vriendenloterij kan gezamenlijk onderzoek gestart worden. Het doel is om bij patiënten sneller de juiste diagnose te stellen en nieuwe vormen van behandeling te ontwikkelen. Op deze manier hoopt het UMD de patiënt een lange zoektocht te besparen, waardoor onherstelbare schade voorkomen kan worden.

Meer info vind je op [www.metakids.nl/umd](http://www.metakids.nl/umd)

belanden na de geboorte meteen op de intensive care waardoor we met onderzoek vrij snel een diagnose kunnen stellen. Milder aangedane patiënten krijgen we soms pas na tientallen jaren in het vizier. Bijvoorbeeld omdat hun symptomen maar heel geleidelijk verergeren, of omdat hun arts niet aan een stofwisselingsziekte heeft gedacht.'

Dirk Lefeber: 'Nu we de diagnose, ofwel de precieze erfelijke fout, van steeds meer stofwisselingsziekten kennen, zien we steeds vaker dat de onderliggende ziekteprocessen veel complexer zijn dan we dachten. Als we die beter begrijpen kunnen we ook beter ingrijpen en de ziekteprocessen proberen aan te pakken. Met nieuwe technieken om alle metabole processen in kaart te brengen, zoals metabolomics, lipidomics en glycomics, kunnen we niet alleen de diagnose sneller stellen, maar juist ook die complexe biologie veel beter onderzoeken.'

### Nederlandse samenwerking

Vanwege de zeldzaamheid van stofwisselingsziekten werkt het Radboudumc sinds kort samen in het United for Metabolic Diseases (UMD). Ieder umc krijgt zo voor zijn eigen expertisecentra toegang tot landelijke klinische gegevens en tot technieken en modelsystemen voor onderzoek naar ziektemechanismen. Voor het Radboudumc zijn dit de expertisecentra voor glycosyleringsziekten, mitochondriële ziekten, nierziekten, ijzerstofwisseling, bewegingsstoornissen en spierziekten. Via deze expertisecentra kunnen we gecentraliseerd patiënten goed klinisch in kaart brengen om het natuurlijk beloop vast te stellen. Daarbij worden ook lichaamsmaterialen van de patiënt opgeslagen in biobanken. Met de genoemde omics-technieken zullen we in dat materiaal betere biomarkers opsporen, die iets zeggen over de prognose en te gebruiken zijn voor het volgen van het effect van de behandelingen. Daar is echt een grote vraag



**Dirk Lefeber, hoogleraar Glycosyleringsziekten:**

'Nu we de erfelijke fout van steeds meer stofwisselingsziekten kennen, zien we vaak dat onderliggende ziekteprocessen veel complexer zijn dan we dachten.'



**Internist Mirian Janssen, gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten:**

'In enkele gevallen kun je met een specifiek dieet de problemen verlichten of verhelpen. Dit betekent wel een enorme belasting voor ouders en het kind.'

naar. Bovendien komen via het umc stamcellen modellen beschikbaar voor onderzoek naar ziekteprocessen en behandeling.

### Lakstraat

Dirk Lefeber is onlangs benoemd tot hoogleraar Glycosyleringsziekten. 'Glycosylering is een nog vrij onbekende tak van wetenschap', zegt hij. 'In ons lichaam doen de eiwitten, gecodeerd door genen, het eigenlijke werk. Maar wat nog weinig mensen weten is dat die eiwitten nog een soort laatste bewerking krijgen om hun werk goed te kunnen doen. Ze moeten nog even door de lakstraat. In dit proces worden er allerlei suikers aan het eiwit gehangen. Totdat er een mooie "suikerboom" is geplant. Dat proces noemen we glycosylering. Juist die suikerboom zorgt ervoor dat

een eiwit zijn functie goed kan uitoefenen. Die maakt het helemaal af.' Zowel bij erfelijke als niet-erfelijke ziekten speelt dit een rol.

### Haperend enzym

Gaat er iets mis met die suikeropbouw? 'Dan kan dat allerlei gevolgen hebben', zegt Mirian Janssen, 'afhankelijk van de functie van het eiwit waarbij het fout gaat. Hormonale problemen, spierproblemen, problemen met het hart, de hersenen of de lever. Of combinaties ervan, zoals bij de aandoening PGM1. Daar werkt een enzym niet goed, waardoor hart, spieren, lever en andere organen steeds verder achteruitgaan en er uiteindelijk een levensbedreigende situatie ontstaat.'

Enkele jaren geleden ontdekte Dirk Lefeber met andere onderzoekers het mechanisme achter deze ziekte. Daardoor zagen ze dat de ziekte te behandelen was via een dieet van melksuiker (galactose). Een mooi voorbeeld hoe door samenwerking diagnostiek en behandeling te verbeteren is, aldus de hoogleraar. 'Door het UMD kunnen we op het gebied van snellere diagnostiek en nieuwe behandelingen echt vooruitgang boeken voor veel meer erfelijke stofwisselingsziekten.' ■

'Door samenwerking kunnen we diagnostiek en behandeling verbeteren'