

ER IS DURF voor nodig: werken aan een geneesmiddel tegen een ziekte die te boek staat als ongeneeslijk. En al helemaal om er speciaal een bedrijf voor op te richten, met partners, investeerders, 75 werknemers en – binnenkort – huisvesting in een gloednieuw gebouw op het Leiden Bio Science Park. Dat alles zonder te weten wanneer het iets gaat opbrengen. Maar het team van biofarmaceut Prosensa heeft er alle vertrouwen in: die therapie tegen de spierziekte van Duchenne, die gaat er komen. Hopelijk op niet al te lange termijn. Hoe lang, daar wil het bedrijf geen uitspraak over doen, zelfs niet bij benadering. “We willen ouders van kinderen met Duchenne geen valse hoop geven”, zegt directeur Hans Schikan. “Je wilt niet dat ouders gaan rekenen: ‘Vijf jaar? Dan zou dat voor mijn zoon nog net op tijd zijn.’”

De ziekte van Duchenne is een ernstige, aangeboren spierziekte die voorkomt bij 1 op de 3.500 jongens. De ziekte ontstaat doordat één bepaald gen, coderend voor het spiereiwit dystrofine, beschadigd is. Dat beschadigde gen kan ‘in de familie zitten’, maar het kan ook spontaan gemuteerd zijn. Dat vrijwel alle patiënten jongens zijn, komt doordat het dystrofine-gen zich bevindt op het X-chromosoom, en daar hebben jongens er maar één van. Meisjes met een beschadigd dystrofine-gen hebben vrijwel altijd een gezond gen op hun andere X-chromosoom dat zorgt voor voldoende dystrofine.

Dystrofine is een belangrijk bestanddeel van het membraan rond de spiervezels. Het geeft de spier stevigheid. Ontbreekt dit eiwit, dan slijten de spiercellen en sterven ze uiteindelijk af. Daardoor worden alle spieren van het lichaam steeds zwakker. Patiënten belanden meestal als tiener in een rolstoel en moeten vanaf hun twintigste worden beademd. Ze overlijden vaak voor hun dertigste. Een geneesmiddel is er nog niet. De

behandeling bestaat enkel uit het verlichten van symptomen. “In de jaren 90 is er veel onderzoek gedaan naar gentherapie voor Duchenne”, vertelt Judith van Deutekom, moleculair bioloog en hoofd Onderzoek bij Prosensa. “Daarbij probeer je een functioneel dystrofinegen in het lichaam van de patiënt te brengen. Maar daar zitten nog altijd allerlei haken en ogen aan.”

Intussen waren er andere veelbelovende ontwikkelingen binnen de moleculaire biologie. Een daarvan was RNA-modulatie. Daarbij gebruikt men kleine stukjes RNA om de werking of het aflezen van RNA, en daarmee het maken van eiwitten, te sturen. Drie ondernemende Leidenaars, onder wie Herman de Boer van Pharming, de geestelijk vader van de stier Herman, besloten deze niche te gaan ontwikkelen samen met het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Met dat doel richtten ze in 2002 het bedrijf Prosensa op. “Korte stukjes RNA kunnen allerlei functies hebben”, vertelt Van Deutekom. “Ze kunnen bijvoorbeeld bepaalde RNA-sequenties herkennen en dan zorgen dat er op die plek een stukje RNA wordt overgeslagen in de

Judith van Deutekom, moleculair bioloog en hoofd Onderzoek bij Prosensa.

FOTO LEO VAN VELZEN

omzetting van code naar eiwit.” Een voorbeeld daarvan is exon skipping [zie kader]: de techniek waarmee Prosensa het foutje in het dystrofinegen wil corrigeren. “De vakgroep Humane Genetica van LUMC-hoogleraar Gert-Jan van Ommen was al ver gevorderd met RNA-modulatie bij Duchenne”, vertelt directeur Hans Schikan, “maar een universiteit heeft niet de middelen om een ontdekking om te zetten in een product. Daarom is de samenwerking tussen universiteit en bedrijf ideaal.”

“Het principe is verbazingwekkend simpel”, zegt Van Deutekom, “en het blijkt goed te werken. Zowel bij muizen als in de eerste proeven met patiënten.” Toch is er nog een lange weg te gaan, benadrukt zowel Van Deutekom als Schikan. “We hebben aangetoond dat er weer dystrofine wordt gemaakt en dat de spierfunctionaliteit bij patiënten niet langer afneemt, maar zelfs iets toeneemt”, vertelt Schikan. “Er zijn nu twaalf

Duchennejongens die al ruim een jaar onder behandeling staan. Maar dan is de grote uitdaging: aantonen dat het niet alleen effectief is, maar ook veilig.” Daar heb je grotere groepen patiënten voor nodig die je een langere tijd volgt, in zogenaamde fase III-studies. Die zijn nu in voorbereiding voor zes varianten van het geneesmiddel die ingrijpen op zes verschillende mutaties in het dystrofinegen.

“Maar die grootschalige klinische studies zijn erg kostbaar”, zegt Schikan. “Daarom zijn we vorig jaar een alliantie aangegaan met GlaxoSmithKline, wereldwijd een van de grootste farmaceutische bedrijven. Dat was voor ons een uitgelezen kans. GSK heeft een licentie gekregen op het meest vergevorderde product en een optie op drie andere producten, waarbij Prosensa zogenaamde mijlpaalbetalingen en royalty's krijgt. De rechten op alle

FIETSEN TEGEN DUCHENNE

Wie Het bedrijf Prosensa, opgericht in 2002
Product: RNA-fragmenten die afwijkingen in het RNA helpen corrigeren. Het doel is daarmee bepaalde erfelijke ziekten te remmen of zelfs te genezen.

Medewerkers 75

Omzet Het product is nog niet op de markt. Samenwerking met GlaxoSmithKline ter waarde van circa 500 miljoen euro.

Opmerkelijk Vandaag is de laatste dag van Duchenne Heroes, een jaarlijks terugkerende fietstocht van 700 km in zeven dagen van Luxemburg naar Nederland. Het doel is geld in te zamelen voor onderzoek naar Duchenne. Er rijden twee medewerkers van Prosensa mee; de teller staat dit jaar op ruim een miljoen euro.

overige producten hebben we zelf gehouden.”

Op den duur, zo legt Schikan uit, wil Prosensa niet alleen verder met onderzoek en ontwikkeling, maar ook met het vermarkten van de eindproducten. Niet alleen voor de ziekte van Duchenne, maar ook voor andere ernstige, voorsnog onbehandelbare aandoeningen.

Waar kwam het startkapitaal vandaan, voordat GSK in beeld kwam? “Deels van de overheid”, vertelt Schikan, “via bijvoorbeeld ZonMW en SenterNovem. Maar vooral ook van patiëntenorganisaties, zoals het Duchenne Parent Project. Later kwamen daar investeerders bij zoals Life Sciences Partners en MedSciences Capital.”

Het mooie aan dit werk, zo wil Schikan nog graag kwijt, is het duidelijke doel, en het feit dat dat binnen handbereik ligt. “Het is prachtig dat je iets concreets kunt doen tegen zo'n ernstige ziekte. Dat enthousiasme zie je bij al onze medewerkers en ook bij de investeerders. En de roep om zo'n geneesmiddel is enorm sterk. We krijgen wekelijks e-mails van ouders die vragen wanneer het zover is.” ●

EXON SKIPPING CORRIGEERT DYSTROFINEGEN

DNA bestaat uit vier verschillende basen (A, C, T en G). Die vormen samen genen: de genetische code voor het maken van eiwitten. Daarbij coderen stukjes van een gen, zogenaamde exonen, elk voor een stukje van het eiwit. Drie opeenvolgende basen in de code vormen een zogenaamd codon; het codon is het 'recept' voor een aminozuur, dat op zijn

beurt de bouwsteen is voor een eiwit. CGC codeert bijvoorbeeld voor het aminozuur arginine. Bij de meeste Duchennepatiënten is er iets mis met één of meerdere exonen: er ontbreken letters in de code. Daardoor is het aantal basen niet meer deelbaar door drie, en 'verschuift het leesraam': alle daarop volgende codons in het gen worden verkeerd

afgelezen. Als er bijvoorbeeld had moeten staan CGC AAG CGC (arginine lysine arginine) en de eerste C valt weg, dan staat er GCA AGC GC (alanine threonine niets). De code wordt daarmee onleesbaar en de synthese van het gehele eiwit loopt vast. De technologie van Prosensa maakt het 'leesraam' weer leesbaar door extra letters over te slaan, zodat de eiwitsynthese weer

verder kan. Dit heet exon skipping. Dat gebeurt doordat een stukje synthetisch RNA zich bindt aan het exon, waardoor dat niet meer als zodanig wordt herkend. Als het beschadigde exon niet meedoet, dan herstelt het 'leesraam' zich. Weliswaar ontbreekt er dan een klein stukje van het dystrofine-eiwit, maar dat kan vaak nog wel zijn werk doen.