

The 234th ENMC Workshop over het niet functioneren van chaperonnes in spierziektes
December 8-10th 2017, in Naarden, Nederland

Organisatoren: Prof. Conrad Wehl (USA), Prof. Bjarne Udd (Finland), Prof. Michael Hanna (UK)

De workshop vond plaats in Naarden, Nederland van 8 tot 10 december 2017. Er waren in totaal 20 actieve deelnemers uit Australië, België, Denemarken, Finland, Frankrijk, Duitsland, Italië, Israël, Nederland, Zweden, Groot-Brittannië en de Verenigde Staten van Amerika. De groep bestond uit klinici, wetenschappers, vertegenwoordigers uit de farmaceutische industrie en ouders van patiënten.

Moleculaire chaperonnes zijn eiwitten die essentieel zijn voor de ontwikkeling en het onderhouden van spiercellen. Deze grote groep van verschillende eiwitten zorgt ervoor dat andere eiwitten in de cel in de juiste vorm worden gevouwen om hun functie te kunnen uitoefenen; tevens zorgen zij dat de eiwitten die niet goed opgevouwen zijn efficiënt worden afgebroken. Als de chaperonnes door mutaties niet goed werken ontstaan er verschillende, en vaak zeer zeldzame erfelijke spieraandoeningen. Het op een of andere wijze kunnen corrigeren van een gebrekkige chaperonne activiteit zou mogelijk kunnen bijdragen tot het ontwikkelen van een therapie.

Artsen en wetenschappers deelden hun bevindingen aangaande hun onderzoek naar de betrokkenheid van chaperonnes in een grote verscheidenheid van spieraandoeningen en andere ziekteprocessen. Men gaf een overzicht over de verschillende moleculaire defecten in individuele chaperonnes (die resulteren in chaperonopathieën), zoals in *DNAJB6*, *BAG3* en *HSPB8*. De relevantie van chaperonnes in sIBM (sporadic inclusion body myositis) werd uitvoerig besproken, deze ziekte staat bekend als een algemene "eiwit-vouwing"-gerelateerde spieraandoening.

Een eigenschap van cellen is dat ze meer chaperonnes gaan aanmaken indien er schade in de cel optreedt, en dit effect kan worden gestimuleerd of afgeremd met farmaceutische stoffen (potentiële medicijnen). Een belangrijk onderdeel van de ENMC workshop betrof dan ook de vraag of, hoe en in welke spierziektes dit (als eerste) kan worden ingezet voor therapie. Specifieke aandacht ging hierbij uit naar het middel "arimoclolol" dat inmiddels -na studies in cellen en dieren- nu reeds in een tweede fase is voor gebruik bij behandeling van patiënten met sIBM.

Tenslotte waren er tijdens deze ENMC workshop, zeer gewaardeerde getuigenissen van ouders van jonge patiënten met een zeer zeldzame chaperonopathie. Zij illustreerden de fysieke en levensbedreigende problemen die gepaard gaan met zulke zeldzame aandoeningen, en het probleem van het stellen van een juiste en tijdige diagnose, vooral bij kinderen. Daarnaast uitten zij hun (terechte) frustraties met betrekking tot de moeilijkheden die zij ondervinden om klinisch en wetenschappelijk onderzoek te blijven stimuleren, met als voornaamste doel het ontwikkelen van een behandeling voor zeer zeldzame ziektes. Een belangrijk aspect dat hierbij werd aangegeven is de noodzaak dat artsen en wetenschappers, over de grenzen heen, gegevens blijven uitwisselen met als voornaamste doel om zo groot mogelijk cohorten op te stellen die zinvolle en haalbare therapeutische studies toelaten.

Enkele quotes van deelnemers aan de workshop:

"het was één van de meest stimulerende bijeenkomsten die ik tot dusver heb meegemaakt"
"het was een geweldige meeting"

“ik zie uit naar en ga me verder inzetten om nieuwe samenwerkingen aan te gaan met andere onderzoekers in het veld van chaperonopathieën en neuromusculaire aandoeningen”

“Dank voor de uitnodiging om deze ENMC workshop te mogen bijwonen. Dankzij jullie hadden wij de kans om onze kinderen te vertegenwoordigen en om contacten te kunnen leggen die wellicht nuttig zijn voor de toekomst”

Resultaten en hoe patiënten er baat bij hebben?

- 1) Verbeterde en diepgaande kennis over het ziekteproces veroorzaakt door niet (goed) werkende moleculaire chaperonnes.
- 2) Uitwisselen van onderzoeksresultaten betreffende de mogelijkheden van arimoclomol in klinische studies.
- 3) Uitwisseling van kennis en wetenschappelijke gegevens tussen de workshop deelnemers.
- 4) Erkenning en herkenning van de complexiteit van het chaperonne netwerk in spiercellen.

Deze resultaten zullen bijdragen tot een betere beschrijving van chaperonopathieën en op termijn een behandeling.

Toekomstplannen en concrete resultaten:

- 1) Er zal binnen de 6 maanden een uitgebreid rapport geschreven worden over de inhoud van hetgeen besproken werd tijdens deze workshop en deze zal worden gepubliceerd in het tijdschrift “Neuromuscular Disorders”.
- 2) Opstellen van een gegevensbank met betrekking tot het klinisch verloop van, en het ontwikkelen van biomerkers voor chaperonopathieën.
- 3) Uitwisselen van genetische en klinische informatie, verfijnen van wetenschappelijke onderzoeksmethoden, en -waar mogelijk- biologisch materiaal verzamelen ten behoeve van het onderzoek.
- 4) Het maken van een consensus over de specifieke kentekens van spierschade in het kader van chaperonne dysfunctie.
- 5) Continueren en stimulatie van samenwerkingen tussen de deelnemers.