

Parkinson en het *GBA1* gen: Optie voor een *disease-modifying* therapie? Interim resultaten van een grootschalige genotyperingstudie

Auteurs: J.M. den Heijer^{1,2}, G. van Amerongen¹, E.T. 't Hart¹, H.W. Berendse³, W.D.J. van de Berg³, R.M. de Bie⁴, V. Bonifat⁵, A.J.W. Boon⁵, M. Contarino^{6,2}, J.J. van Hilten², J.I. Hoff⁷, T. van Mierlo⁸, A.G. Munts⁹, A.A. van der Plas¹⁰, M.M. Ponsen¹¹, T. van Laar⁸, M. Quadr⁵, G.J. Groeneveld¹.

¹Centre for Human Drug Research, Leiden; ²Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden; ³VU Medisch Centrum, Amsterdam; ⁴Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; ⁵Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam; ⁶HagaZiekenhuis, Den Haag; ⁷St. Antoniusziekenhuis, Nieuwegein; ⁸Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; ⁹Spaarne Gasthuis, Haarlem; ¹⁰Alrijne ziekenhuis, Leiden; ¹¹Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

INTRODUCTIE

- Beter begrip van de verschillende processen betrokken bij de ziekte van Parkinson (ZvP) is essentieel voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën.
- Een mutatie in het *GBA1* gen is momenteel de grootste bekende risicofactor voor het ontwikkelen van de ZvP
- 5-10% van de ZvP patiënten heeft een *GBA1* mutatie
- *GBA1* codeert voor het lysosomale enzym glucocerebrosidase (GCCase)
- De meeste mutaties in het *GBA1* gen die geassocieerd zijn met de ZvP leiden tot een lagere GCCase activiteit
- Er is een associatie tussen de snelheid van achteruitgang van –in ieder geval cognitieve- symptomen van de ZvP en de activiteit van GCCase.

Een potentiële therapie

Een nieuw onderzoeksmiddel dat GCCase activeert is in ontwikkeling, als eerste potentiële *disease-modifying* therapie. De eerste klinische trial bij mensen met de ZvP en een *GBA1* mutatie is begin 2018 gepland in het Centre for Human Drug Research (CHDR) in Leiden.

METHODE

Genotypering wordt gedaan met speeksel, door middel van Next Generation Sequencing, en is inmiddels voor 702 patiënten uitgevoerd. Patiënten kunnen zichzelf aanmelden bij het CHDR. De Parkinson Vereniging en verschillende medische centra attenderen patiënten ook op het onderzoek, waaronder het UMCG, LUMC, St. Antonius ZH, Erasmus MC, Alrijne ZH, VUmc, AMC, Spaarne GH, Meander MC en Haga ZH.

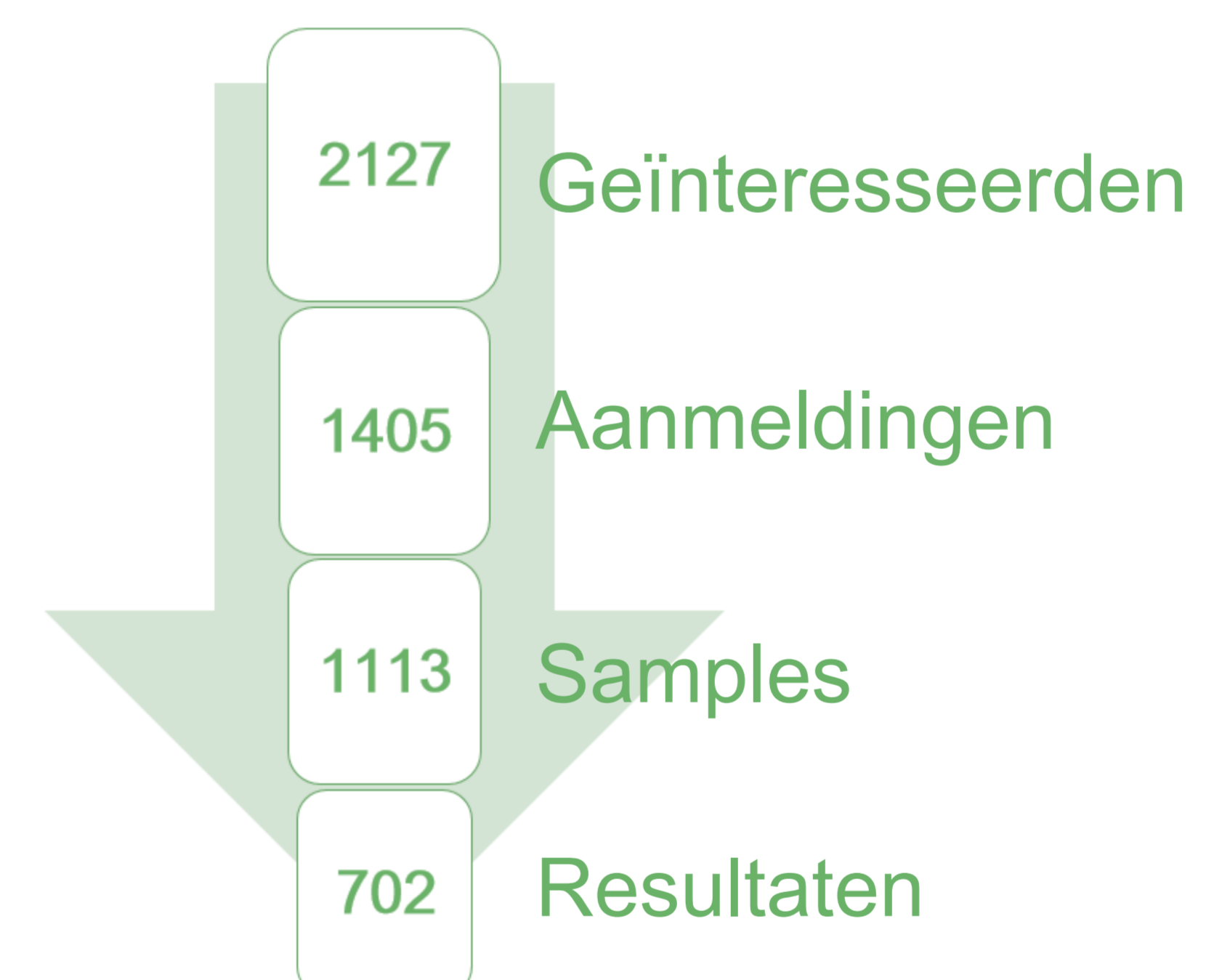
GBA1 MUTATIES

Een homozygote mutatie in het *GBA1* gen veroorzaakt de lysosomale stapelingsziekte ziekte van Gaucher. Meer dan 100 verschillende mutaties in het *GBA1* gen zijn beschreven. Steeds meer van deze mutaties blijken in heterozygote vorm geassocieerd met de ZvP. De frequentie van mutaties varieert in studies uit verschillende landen. Twee polymorfismen worden het vaakst gerapporteerd, E326K en T369M. Deze veroorzaken in homozygote vorm niet de ziekte van Gaucher, maar zijn wel geassocieerd met een grotere kans op het ontwikkelen van de ZvP. Zie de tabel voor een vergelijking van de bevinden in Nederland met het buitenland.

GBA1 status in Nederland

Een grootschalige genotyperingstudie is opgezet om de *GBA1* status in Nederland in kaart te brengen. Het doel is om minstens 2000 mensen met de ZvP te genotypen.

Aanmeldingen



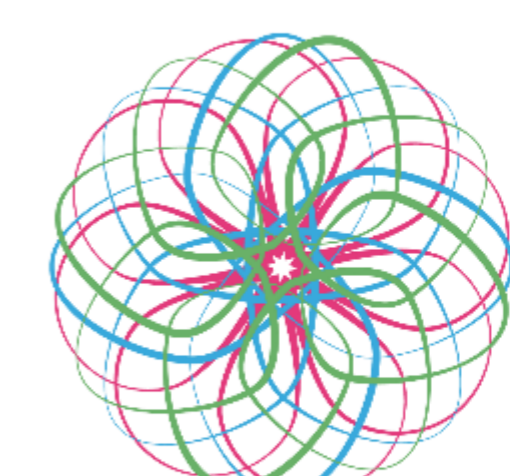
CONCLUSIE

- Bij de laagdrempelige opzet van het onderzoek is er grote bereidheid om deel te nemen door patiënten met de ziekte van Parkinson.
- Aanwezigheid van mutaties in het *GBA1* gen in Nederland bij mensen met de ziekte van Parkinson lijkt qua frequentie overeen te komen met het buitenland.
- Er lijkt met name een hogere frequentie van de specifieke T369M mutatie te zijn ten opzichte van andere landen.
- Patiënten met een mutatie in het *GBA1* gen zullen uitgenodigd worden om deel te nemen aan de klinische trial die begin 2018 bij het CHDR zal worden uitgevoerd.

	Nederland	EU(m.n. Frankrijk)	Zweden	VK	Griekenland	Spanje	Portugal	N-Amerika/NW-EU	VS	Japan	Korea	N-Afrika
ZvP	702	1130	532	790	172	225	230	1921	1369	534	277	194
%	9.1	14.7	11.7	4.2	6.4	9.8	6.1	10.3	11.6	9.4	6.1	4.6
E326K (%)	2.7	4.3	3.0	0.0	0.6	0.0	0.9	4.1	5.0	0.0	0.0	0.5
T369M (%)	4.3	1.5	0.9	0.0	0.0	0.0	0.9	2.4	2.2	0.0	0.0	1.0
N370S (%)	0.1	2.5	0.9	1.0	0.0	2.2	2.2	1.5	1.3	0.0	0.0	1.0
L444P (%)	0.7	1.2	2.4	1.4	1.2	2.7	1.3	0.6	1.2	4.1	0.7	1.5
Anders (%)	1.3	5.2	4.3	1.8	4.7	4.9	0.9	1.7	1.9	5.2	5.4	0.5

EU (m.n. Fr): (Lesage et al. 2010)
Zweden: (Jesus et al. 2016)
VK: (Neumann et al. 2009)
Griekenland: (Kalindari et al. 2009)
Spanje: (Seto-Salvia et al. 2012)
Portugal: (Bras et al. 2009)

N-Am/NW-EU: (Liu et al. 2016)
VS: (Mata et al. 2016)
Japan: (Mitsui et al. 2009)
Korea: (Choi et al. 2012)
N-Afrika: (Lesage et al. 2011)



CHDR
Centre for Human Drug Research