



umcg



# Vraag & Antwoord over PLN

Dr. P.A. van der Zwaag

Landelijke dag Erfelijke Hartaandoeningen

29 oktober 2016



# Indeling

1. Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) en andere mogelijkheden rondom de zwangerschap
2. (Gen)therapie voor PLN
3. Vragen uit de zaal



# Indeling

1. Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) en andere mogelijkheden rondom de zwangerschap
2. (Gen)therapie voor PLN
3. Vragen uit de zaal



# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

1. Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) en andere mogelijkheden rondom de zwangerschap
  - Wat is PGD?
  - Hoe werkt PGD
  - Voor welke aandoeningen?
  - Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie
  - Alternatieven



# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## Wat is PGD?

- Een methode waarmee de geboorte van kinderen met een ernstige genetische aandoening voorkomen kan worden door onderzoek voor een zwangerschap.
- Uitgevoerd bij paren die een sterk verhoogd risico hebben op het krijgen van een kind met een genetische aandoening.



# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## Hoe werkt PGD?

- Een IVF-behandeling is noodzakelijk.
- Meerdere eicellen buiten het lichaam bevrucht met een zaadcel.
- Van embryo's die drie dagen oud zijn, wordt één cel afgenomen .
- Deze cel wordt in het laboratorium onderzocht op de aan- of afwezigheid van de betreffende aandoening.
  - Uitslag volgt binnen 24uur

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## Hoe werkt PGD?

- Alleen embryo's zonder de genetische aandoening waarop het onderzoek was gericht worden in de baarmoeder geplaatst.
- De kans op zwangerschap na PGD behandeling is ongeveer 20%.



# Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## Hoe werkt PGD?

- Vier universitaire ziekenhuizen vormen “PGD Nederland”
- Maastricht heeft de vergunning voor uitvoeren van genetische onderzoek
- Voorlichting en IVF behandeling ook in Utrecht, Amsterdam, Groningen





# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## Vorbereidingen voor PGD

- Indicatie toegestaan? (1-6mnd)
  - Oordeel werkgroep in MUMC of eventuele landelijke indicatiecommissie.
- Vorbereidingen door het laboratorium (4-12mnd)
- Geschikt voor IVF? (1-2mnd)
  - Beide partners gynaecoloog, evt. cardioloog, psycholoog
  - Vrouw: geen ernstig overgewicht, niet ouder dan 40jr

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

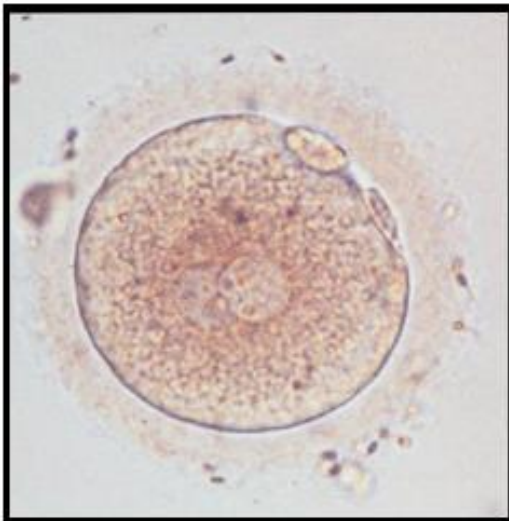
PGD kan doorgaan:

- Startgesprek (3-4 mnd voor start behandeling)
  - Klinisch Geneticus of Genetisch Consulent (UMCG)
  - Vervolgens verwijzing IVF arts
  - Daarna verwijzing naar MUMC
- IVF&PGD behandeling
  - IVF in UMCG/UMCU/AMC/MUMC
  - PGD in MUMC

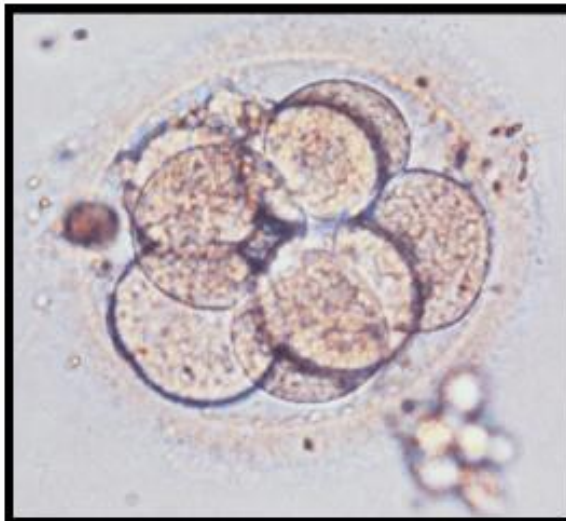
# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

PGD procedure:

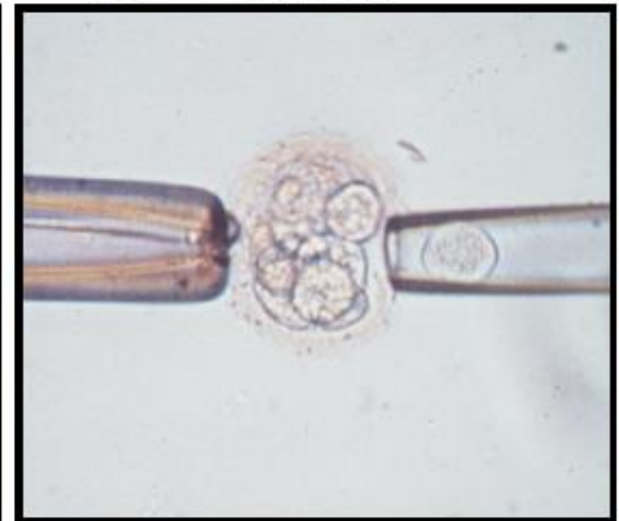
Bevruchte eicel



8 - cellig embryo



Biopsie:  
verwijdering 1 cel  
voor onderzoek



# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## PGD in cijfers:

- **Betrouwbaarheid: 98%**
  - Overweging voor prenatale diagnostiek tijdens zwangerschap
- **Kans op zwangerschap: 20% per behandeling**
  - Na drie behandelingen 40-50% kans op zwangerschap
- **Kosten: €6.000-7.000 (PGD) + €6.000-7.000 (IVF)**
  - Tot drie behandelingen vergoed door verzekeraar

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## PGD toegestaan?

- JA: erfelijke kanker, erfelijke spierziekten, etc.
- NEE: hypercholesterolemie, slechthorendheid >50jr
- NEE, tenzij:
- o.a. erfelijke hartaandoeningen
  - Terughoudend vanwege wisselende ernst aandoening
  - Tenzij: ernstige uiting in deze familie of andere bijzondere omstandigheden

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## PGD bij erfelijke hartaandoeningen?

- Meestal autosomaal dominant: kans 50% (1 op 2)
- Incomplete penetrantie: niet iedereen krijgt de ziekte
- Variabele expressie: van asymptomatisch tot ernstig hartfalen en plotse hartdood
- Bij hartspierziekten treden de eerste klachten meestal pas op volwassen leeftijd op





# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

## PGD bij erfelijke hartaandoeningen

- 20 jaar PGD (1995-2014): 3387 paren voor intake
- 33 (1%) vanwege erfelijke hartaandoening
  - 23 vanwege hartspierziekte (cardiomyopathie)
  - 10 vanwege hartritmestoornis (aritmie)
- 2015:
  - Eerste PGD intake vanwege dragerschap PLN p.Arg14del
  - Gezond kind geboren na PGD i.v.m. DCM in familie (niet PLN)



# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

PGD – stand van zaken voor PLN p.Arg14del

- 4 paren voor intake in MUMC geweest
  - Allemaal besproken in lokale werkgroep
  - Uitgebreid DNA-onderzoek naar eventuele 2<sup>e</sup> aanleg
- 3 paren in genetische voorbereiding
  - Eenmaal opgezet voor eerste paar is het protocol ook bruikbaar voor andere paren met de PLN p.Arg14del mutatie en gaat de procedure sneller.

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

PGD – alternatieven:

- Zwanger worden zonder aanvullend onderzoek naar PLN
- Vlokkentest (11<sup>e</sup>-13<sup>e</sup> week) tijdens zwangerschap
  - (nog) niet verricht voor PLN
- Eiceldonor/zaaddonor
- Adoptie
- Afzien van kinderen

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

Meer informatie:

- [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl)

Zelf interesse?

- Verwijzing naar klinische genetica voor intake PGD

# Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD)

VRAGEN?



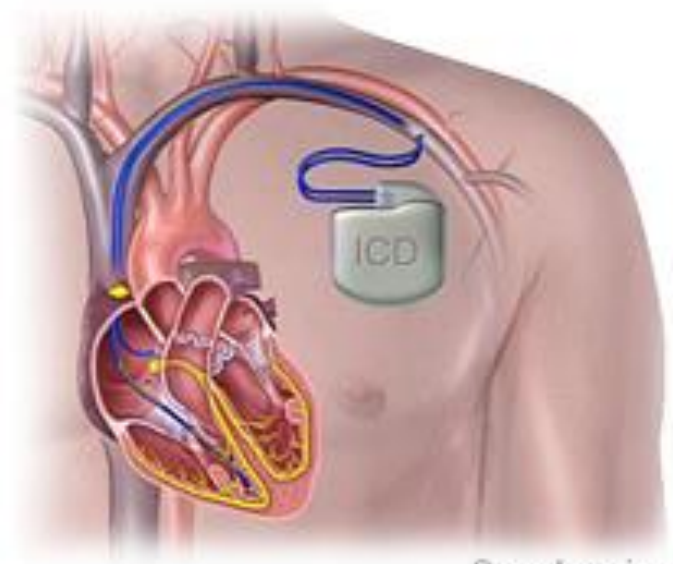
# Indeling

1. Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) en andere mogelijkheden rondom de zwangerschap
2. (Gen)therapie voor PLN
3. Vragen uit de zaal



# Therapie voor PLN

- Bestaande behandeling bij klachten
  - Leefstijladviezen
  - Medicijnen
  - ICD – inwendige defibrillator
  - Harttransplantatie



© medmovie.com



# Therapie voor PLN

- Stadia van medicijn onderzoek:





# Therapie voor PLN

## iPHORECAST

- Doel: aantonen dat behandeling met eplerenone de ziekteontwikkeling vertraagt/stopt
  - eplerenone is een ‘bestaand’ medicijn
- Wie: PLN p.Arg14del dragers zonder klachten
- 150 deelnemers: 75 medicijn; 75 geen behandeling
  - 60 deelnemers gestart, duur in principe 3 jaar



# Therapie voor PLN

Op zoek naar al bestaande medicijnen

- Testen van duizenden bekende medicijnen op gekweekte hartspiercellen van dragers PLN p.Arg14del mutatie
  - In samenwerking met Universiteit Hamburg & San Diego



# Therapie voor PLN

Op zoek naar al bestaande medicijnen

- Testen van duizenden bekende medicijnen op gekweekte hartspiercellen van dragers PLN p.Arg14del mutatie
  - In samenwerking met Universiteit Hamburg & San Diego
- Voordeel:
  - Medicijnen/stoffen zijn al goedgekeurd om te gebruiken



# Gentherapie voor PLN

- Inbrengen van erfelijk materiaal (DNA) om de effecten van een afwijkend gen te compenseren en/of om een stof met gunstige werking te maken
- Verschillende opties
  - Een gen met een mutatie vervangen door een normale kopie
  - Een gen met een mutatie uitschakelen
  - Een nieuw gen inbrengen als behandeling



# Gentherapie voor PLN

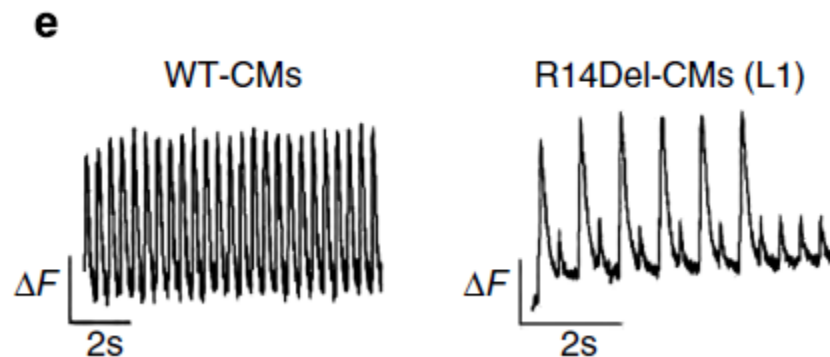
- Voorbeelden van aandoeningen met gentherapie
  - Ernstige immuundeficiëntie (niet goed functionerend afweersysteem)
    - ADA-SCID: 15 kinderen per jaar in Europa
  - Verhoogde hoeveelheid van bepaald vet in het bloed
    - LPL deficiëntie: 1-2 per 1.000.000
    - Behandeling toegestaan sinds 2012 (in EU)
    - Kosten: €1.000.000
  - In onderzoek bij o.a. bloedziekten (hemofilie), kanker, blindheid en bij PLN p.Arg14del



## Gentherapie voor PLN

### Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie

- Stamcellen gekweekt uit een huidbiopt van een (Griekse) patiënt met PLN p.Arg14del mutatie
- Deze stamcellen zijn ontwikkelt tot hartspiercellen.
- De hartspiercellen vertoonde kenmerken die passen bij de ritmestoornissen die bij patiënten worden gezien:

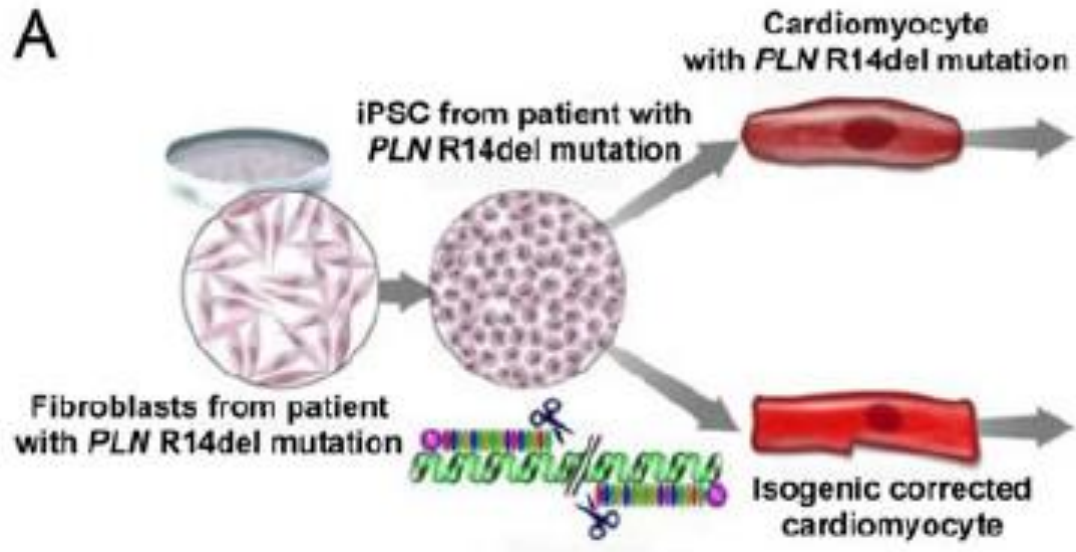




# Gentherapie voor PLN

Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie

- De mutatie in deze stamcellen kan worden gecorrigeerd met ‘moleculair knippen & plakken’
  - v.b. TALEN, CRISPR-Cas9

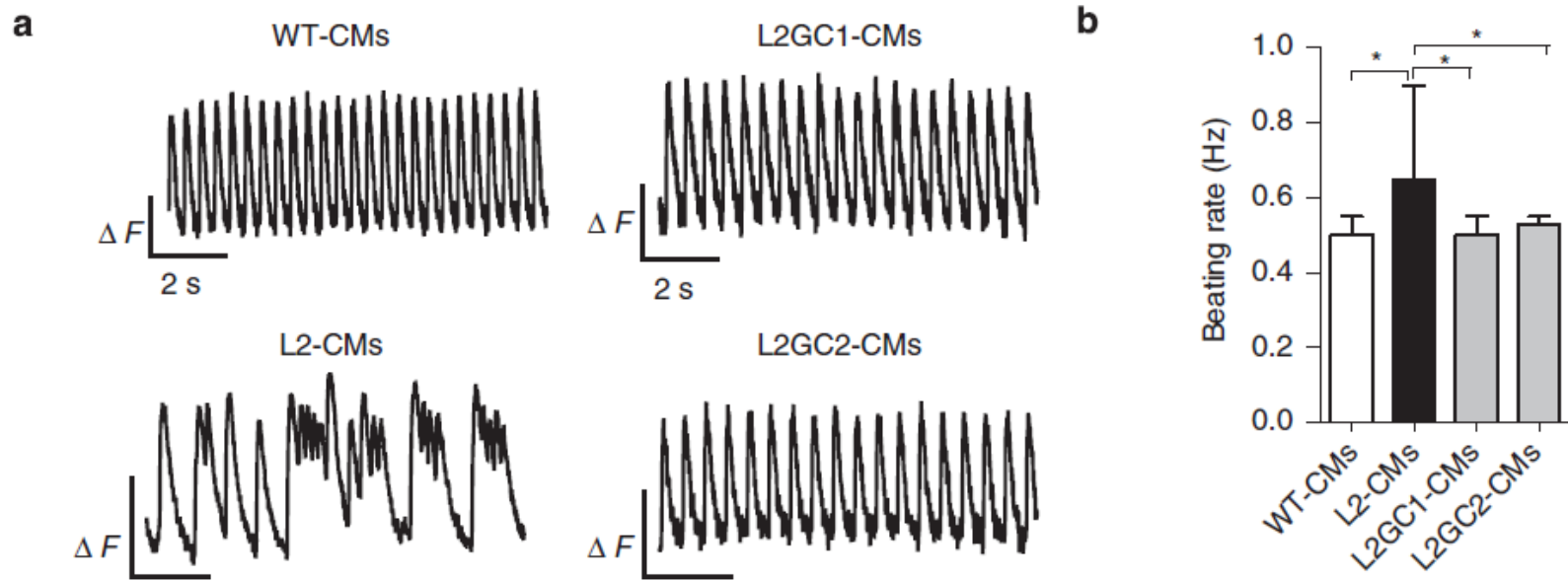




# Gentherapie voor PLN

Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie

- Gecorrigeerde hartspiercellen tonen normale frequentie ('hartslag') en minder ritmestoornissen



# Gentherapie voor PLN

## Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie

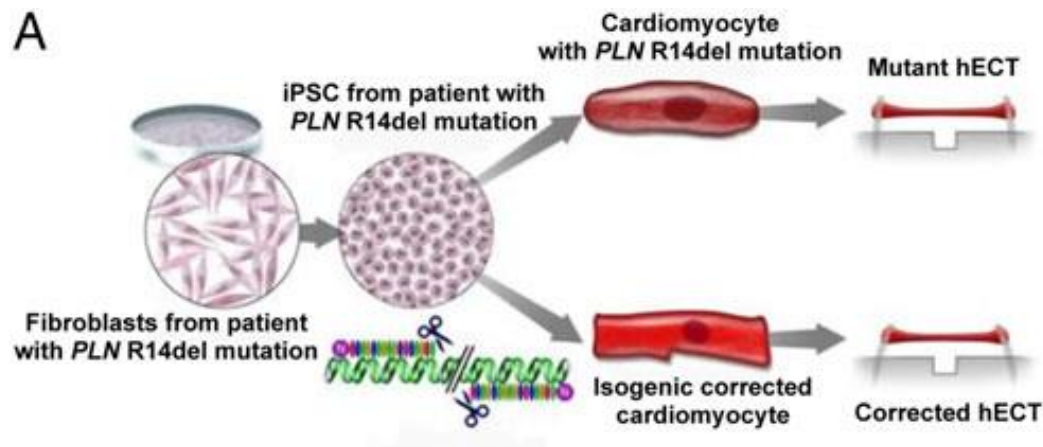
- Hartspiercellen kunnen behandeld worden met een soort virus dat normaal PLN kan inbrengen (en eventueel de mutatie ook kan uitschakelen)
  - Minder ritmestoornissen
  - Gedeeltelijk normale waarden van biomarkers
- Conclusie: op niveau van hartspiercellen werken deze toepassingen



# Gentherapie voor PLN

Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie

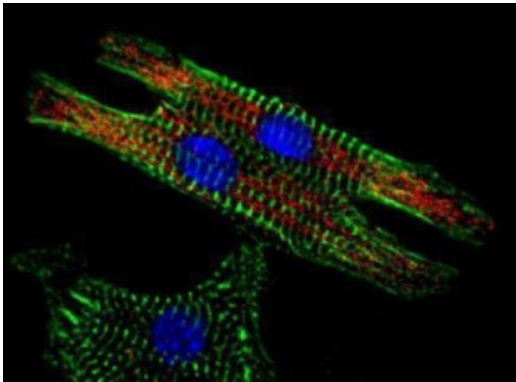
- Gekweekte hartspiercellen met PLN p.Arg14del doorgeweekt tot hartspierweefsel



# Gentherapie voor PLN

## Stand van zaken voor PLN p.Arg14del mutatie

- Volgende stappen:
  - Onderzoeken of deze methodes werken bij muizen en vervolgens varkens met de PLN p.Arg14del mutatie
- Uiteindelijke doel toepassing bij patiënten en dragers



# (Gen)therapie voor PLN

VRAGEN?



# Indeling

1. Preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) en andere mogelijkheden rondom de zwangerschap
2. (Gen)therapie voor PLN
3. Vragen uit de zaal?





# Vraag & Antwoord over PLN

Dr. P.A. van der Zwaag

Landelijke dag Erfelijke Hartaandoeningen

29 oktober 2016

[p.a.van.der.zwaag@umcg.nl](mailto:p.a.van.der.zwaag@umcg.nl)

