



DE WEG NAAR GENEZING VAN EEN MONOGENETISCHE AANDOENING

Gentherapie voor het Crigler-Najjar syndroom blijkt effectief

FOTO GRAAF MARIËKE DE LORIJN

In juni 2015 beschreven we in MAGMA (p. 58-59) de plannen voor gentherapie als behandeling van het Crigler-Najjar syndroom, een zeldzame erfelijke ernstige ongeconjugeerde hyperbilirubinemie. Destijds was de vraag of genezing van deze mono-genetische aandoening mogelijk zou zijn. Recent gepubliceerde resultaten tonen aan dat dit inderdaad mogelijk is.¹ Na eenmalige toediening van gentherapie daalde het niveau van ongeconjugerd bilirubine in serum voldoende om de dagelijkse acht uur durende vrijheid beperkende fotherapie te

kunnen stoppen. Deze positieve resultaten zijn een belangrijke eerste stap richting registratie van dit geneesmiddel, waarmee deze nieuwe behandeling voor patiënten met het Crigler-Najjar syndroom beschikbaar wordt.

Ongeconjugerd bilirubine is het gele afbraakproduct van hem. Deze hydrofobe neurotoxische metaboliet wordt door het UGT1A1-enzym omgezet in water oplosbare bilirubine-glucuroniden waardoor eliminatie via gal en urine mogelijk wordt. Een bili-

rubine productie die hoger is dan de UGT1A1-capaciteit, zoals tijdelijk optreedt bij vrijwel alle pasgeborenen, resulteert in ongeconjugeerde hyperbilirubinemie. Bij mensen met het onschadelijke Gilbert syndroom, circa tien procent van de populatie, is de UGT1A1-expressie verlaagd door een polymorfisme in de promotor van het gen en is het serum niveau iets verhoogd.² Complete of vrijwel complete UGT1A1-deficiëntie, zoals bij patiënten met Crigler-Najjar syndroom, veroorzaakt accumulatie van ongeconjugerd bilirubine tot neurotoxische



en zelfs lethale niveaus^{3,4} Hersenschade wordt voorkomen door deze patiënten levenslang dagelijks acht tot zelfs veertien uur te behandelen met fotherapie, die ongeconjugerd bilirubine omzet in wateroplosbare foto-isomeren die kunnen worden uitgescheiden via gal en urine. Deze intensieve behandeling beperkt de sociale vrijheid en wordt na verloop van tijd minder effectief, waardoor een levertransplantatie onvermijdelijk is, tot voor kort de enige curatieve behandeling. Vanwege de risico's verbonden aan de ingreep, de noodzaak voor levenslange immuunsuppressie en een substantieel tekort aan leverdonoren was het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden noodzakelijk.

AAV-gentherapie

Sinds de opheldering van de erfelijke basis van het Crigler-Najjar syndroom is gewerkt aan de ontwikkeling van gentherapie als curatieve behandeling met verschillende methoden. De meest succesvolle vorm van gentherapie voor erfelijke leverziekten is het naar binnen brengen van een functionele kopie van het gen in de hepatocyten. Voor een therapeutische correctie zal de functie in een voldoende groot percentage van de levercellen hersteld moeten worden. Op dit moment is de meest effectieve methode om een gen in de levercel naar binnen te brengen met behulp van een Adeno Associated Viral Vector (AAV). Na intraveneuze toediening komt meer dan 90 procent van deze virale vector in de hepatocyten terecht en in een deel van deze cellen bereikt het therapeutische gen de celkern, essentieel voor de functie. Bij gebruik van AAV treedt geen actieve integratie op in het genoom van de levercellen, het gen blijft in episomale vorm aanwezig. Gen-additietherapie met behulp van AAV vectoren wordt inmiddels succesvol toegepast bij hemofilie A en B en inmiddels hebben deze behandelingen marktregistratie gekregen van de EMA en de FDA.

Veelbelovend

Ook voor Crigler-Najjar syndroom blijkt AAV-gentherapie een veelbelovende behandeling. In cohort 1 van de klinische studie werden de patiënten behandeld met een

dosis die te laag bleek voor een blijvend effect. Hoewel bij een van de twee patiënten in dit cohort het effect voldoende lang duurde om tijdelijk te stoppen met fotherapie, steeg na het stoppen van de fotherapie het ongeconjugerde bilirubine weer tot een gevaarlijk niveau en was herstarten van de fotherapie nodig om hersenschade te voorkomen. De vector dosis in cohort 2 was hoger en bleek voldoende om blijvend te kunnen stoppen met fotherapie. Wel steeg het bilirubineniveau in serum geleidelijk, maar bij alle drie de patiënten was een jaar na de behandeling het bilirubine nog ruim beneden de 300 $\mu\text{mol/L}$, en hoefde fotherapie niet te worden herstart. Hoewel de geleidelijke stijging suggereert dat de correctie mogelijk niet blijvend is, werd bij hemofiliepatiënten na een initiële afname van de effectiviteit een stabilisatie van factor IX gezien en een blijvende therapeutische correctie. Op basis van de therapeutische effectiviteit in cohort 2 is inmiddels gestart met cohort 3. In dit laatste cohort zal de AAV dosis niet verder verhoogd worden, maar zal het therapeutische eindpunt een jaar na behandeling worden geëvalueerd in plaats van na vier maanden. Ook kunnen in dit cohort vanwege de effectieve correctie gezien in cohort 2, patiënten vanaf tien jaar worden geïnccludeerd. Indien dit cohort de effectiviteit van deze behandeling bevestigt, zal gestart worden met de registratie voor markttoelating.

Uitdagingen

Hoewel de gepubliceerde resultaten de effectiviteit van de behandeling aantonen zijn er ook uitdagingen die moeten worden overwonnen om alle patiënten met het Crigler-Najjar syndroom te kunnen behandelen. Een belangrijk nadeel van het gebruik van een virale vector zoals AAV is de immunreactie tegen het virale capsid. Deze reactie resulteert in zeer hoge titers van neutraliserende antilichamen in serum die effectieve herbehandeling met de huidige vector onmogelijk maakt, bijvoorbeeld van de patiënten die onvoldoende profijt hebben gehad van de lagere dosis gentherapie in cohort 1. In ongeveer een derde van de volwassen Crigler-Najjar patiënten is zelfs voorafgaand aan de behandeling de antilichaamtiter te

hoog omdat ze gedurende hun leven in aanwezig zijn geweest met het natuurlijk voorkomende adeno-geassocieerd virus.⁵ Verschillende strategieën worden ontwikkeld om de vorming van deze antilichamen rondom de behandeling te voorkomen door de humorale immunrespons te onderdrukken of de antilichamen uit het serum te verwijderen voorafgaand aan gentherapie door IgG klieving of plasmaferese. Deze strategieën worden al toegepast bij orgaantransplantatie, maar moeten hun waarde nog bewijzen in de context van gentherapie. Een andere limitatie om rekening mee te houden is dat bij de behandeling van jonge kinderen met een groeiende lever het effect van de gentherapie tijdelijk is, aangezien de functionele kopie van het gen niet wordt doorgegeven bij celdeling. Bij kinderen van tien jaar of ouder is de lever grotendeels volgroeid, al is de effectiviteit van gentherapie op langere termijn bij deze groep patiënten nog onzeker. Een belangrijke reden om toch ook juist deze groep te behandelen is dat met name in de adolescentie de dagelijks langdurige fotherapie als een zware last wordt ervaren. Tot op heden is onderzoek naar de kwaliteit van leven van patiënten met het Crigler-Najjar syndroom ontoereikend, echter is hier wel meer aandacht voor gekomen in het kader van de wereldwijde patiëntenregistratie die parallel aan de studie naar gentherapie is opgezet.

In conclusie, tonen de tussentijdse resultaten van de eerste klinische studie naar gentherapie als behandeling van het Crigler-Najjar syndroom dat deze effectief is bij gebruik van de hogere dosering en resulteert in het veilig staken van fotherapie tot tenminste een jaar na eenmalige toediening. Om dit in een grote groep patiënten te bevestigen wordt de studie gecontinueerd waarbij ook de eerste kinderen zullen worden behandeld.

Sem Aronson, Ulrich Beuers en Piter Bosma, Tytgat Instituut/Afdeling Maag-, Darm- en Leverziekten Amsterdam UMC

Kijk voor de referenties in de pdf van MAGMA 4-2023 (p. 225 e.v.) op www.mdl.nl/MAGMA/alle-edities.

Referenties

1. D'Antiga L, Beuers U, Ronzitti G, Brunetti-Pierri N, Baumann U, Di Giorgio A, et al. Gene Therapy in Patients with the Crigler-Najjar Syndrome. *N Engl J Med* 2023;389:620-631.
[DOI: 10.1056/NEJMoa2214084](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214084)
2. Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-1175.
[DOI: 10.1056/NEJM199511023331802](https://doi.org/10.1056/NEJM199511023331802)
3. Crigler JF, Jr., Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952;10:169-180.
4. Aronson SJ, Junge N, Trabelsi M, Kelmemei W, Hubert A, Brigatti KW, et al. Disease burden and management of Crigler-Najjar syndrome: Report of a world registry. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2022;42:1593-1604.
[DOI: 10.1111/liv.15239](https://doi.org/10.1111/liv.15239)
5. Aronson SJ, Veron P, Collaud F, Hubert A, Delahais V, Honnet G, et al. Prevalence and Relevance of Pre-Existing Anti-Adeno-Associated Virus Immunity in the Context of Gene Therapy for Crigler-Najjar Syndrome. *Hum Gene Ther* 2019;30:1297-1305.
[DOI: 10.1089/hum.2019.143](https://doi.org/10.1089/hum.2019.143)