



“Dat ik zo vroeg in mijn carrière al een medicijn mee mag ontwikkelen is geweldig”

Wat een ontdekking: antistoffen inzetten als therapie

Dr. Maartje Huijbers onderzocht niet alleen óf bijzondere antistoffen ziekmakend zijn bij de spierziekte myasthenia gravis, maar ook h^oe ze dat doen. Het leverde verrassende antwoorden op en mogelijk nieuwe therapieën.

Als jonge student liep Maartje stage bij een onderzoeksgroep in het LUMC die de spierziekte myasthenia gravis onderzocht. Het onderwerp boeide haar enorm. “Ik wilde heel graag bij deze professoren promoveren en dankzij hen kreeg ik al snel de kans mijn vleugels uit te slaan. Inmiddels geef ik zelf leiding aan een groep van dertien onderzoekers. We doen onderzoek naar auto-immuun spierziekten, in het bijzonder myasthenia gravis.”

Communicatie tussen de zenuw en spier

Bij een auto-immuunziekte vallen antistoffen die normaal gesproken nuttige dingen doen, zoals een griepvirus wegwerken, het eigen lichaam aan. Al sinds de jaren tachtig is bekend dat het immuunsysteem bij myasthenia gravis antistoffen maakt die zich richten op de plek waar de zenuw met de spier praat. Bekend is ook dat zogenaamde MuSK-eiwitten een belangrijke rol spelen in die communicatie. Om een signaal te kunnen doorgeven, moeten MuSK-eiwitten worden aangezet. Dat gebeurt als ze in een groepje op elkaar

drukken. In z'n eentje staat het eiwit uit.

Speciale antistoffen

Onderzoekers uit Oxford ontdekten in 2001 dat een subgroep van patiënten met myasthenia gravis antistoffen heeft tegen dit essentiële MuSK-eiwit. Dit noemen we MuSK-antistoffen. De onderzoekswereld twijfelde of deze antistoffen ziek konden maken. Maartje: “In mijn promotie-onderzoek kon ik bewijzen dat de MuSK-antistoffen wel degelijk ziekmakend zijn.” Maartje wilde ook weten op welke manier deze antistoffen ziek maken. “We hebben aangetoond dat ze de signaaloverdracht van zenuw naar spier blokkeren. De spier ‘hoort’ het signaal van de zenuw niet goed en trekt daardoor niet samen. Inmiddels is dit mechanisme in ons vakgebied breed erkend.”

Nieuwe ontdekking

Nu duidelijk was hoe de ziekte werkte, kon het onderzoeksteam ideeën voor behandeling gaan testen. “We wilden graag MuSK-antistoffen namaken, zodat we

tot in het oneindige therapieën kunnen testen,” vertelt Maartje. “Toen we onze zelfgemaakte MuSK-antistoffen gingen testen, verwachtten we logischerwijs dat ze het MuSK-eiwit zouden blokkeren. Maar het tegenovergestelde gebeurde: MuSK stond aan. Dat is het moment waarop je als wetenschapper oplet, dan kan je interessante uitvindingen doen!” Op de fiets naar huis bedacht Maartje wat ze over het hoofd hadden gezien. Een antistof ziet eruit als de letter Y, met twee ‘armen’. Een gewone antistof heeft twee gelijke Y-armen en kan op twee dezelfde doelwitten binden. “MuSK-antistoffen hebben twee verschillende armen, de ene is tegen MuSK, de ander tegen iets totaal anders. We realiseerden ons dat we in het lab een antistof met twee gelijke armen hadden gemaakt, terwijl de patiënt een eenarmige MuSK-antistof heeft. Ik vertelde al dat MuSK-eiwitten in een groepje moeten zitten om aan te gaan. Met één MuSK-arm lukt dat niet, het signaal blokkeert dan. Maar als je twee MuSK-armen hebt, duwt ‘ie twee MuSK-

eiwitten bij elkaar en gaat het signaal juist aan.”

Trials voor verschillende spierziekten

Het onderzoeksteam had daarmee een sterk idee hoe ze van voorheen ziekmakende antistoffen nieuwe therapieën kunnen maken. Met zelfgemaakte twee- of eenarmige MuSK-antistoffen konden ze MuSK-eiwitten aan- of juist uitzetten. Maartje: “Wanneer de spier geremd moet worden, zoals bij spasmen, wil je MuSK kunnen uitzetten. Bij spierziekten met verzwakte spierzenuwcommunicatie wil je MuSK juist aanzetten.” Inmiddels werkt de onderzoeksgroep samen met een biotech bedrijf. De eerste medicijnen worden nu bij patiënten met ALS en aangeboren myasthenia gravis getest, met het doel de spierkracht langer te behouden. Een trial met SMA-patiënten is aangekondigd. Maartje: “Het is heel bijzonder hoe ons onderzoek naar een zeldzame spierziekte is geëscaleerd tot de ontwikkeling van een nieuwe groep medicijnen. Dat ik zo vroeg in mijn carrière al een medicijn mee mag ontwikkelen is geweldig. Dat is zeker ook te danken aan de constructieve samenwerking met de onderzoekers, alle meewerkende patiënten en de steun van het Spierfonds.”