

ALPORT SYNDROOM: VAN BLOEDDRUKBEHANDELING NAAR STAMCELMODELLEN EN GENTHERAPIE

R. SIEBE SPIJKER (LUMC)

LIJK GEMAAKT DOOR:

Insert > He



NOVARTIS

Reimagining Medicine

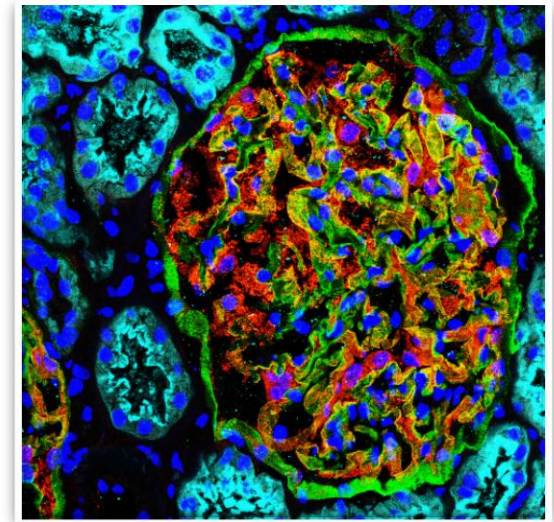
NIER
VERENIGING

11-Nov-25

Alport syndroom van bloeddrukbehandeling naar gentherapie

Themadag Zeldzame Nierziekten

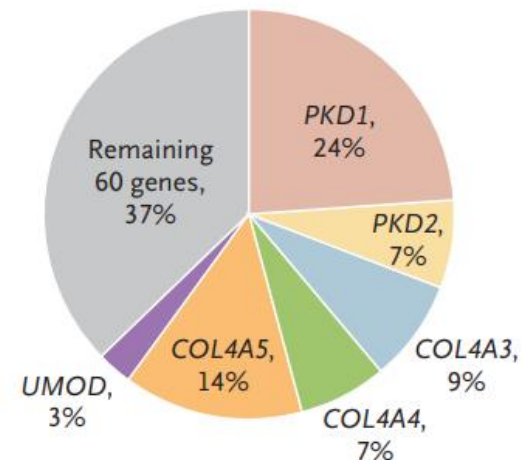
Siebe Spijker, Nefroloog LUMC



Alport syndroom

- Typisch: jonge mannen met bloed in de urine en doofheid
- 1: 5.000 - 50.000
- 2e erfelijke nierziekte (na cystenieren)
- Veroorzaakt door DNA-mutatie in (1 van deze) 3 genen:
 - COL4A3 (collageen 4 α 3)
 - COL4A4 (collageen 4 α 4)
 - COL4A5 (collageen 4 α 5)

DNA onderzoek bij nierpatienten

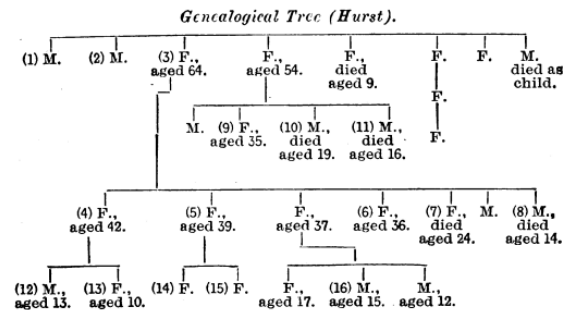


'Alport' syndrome since 1927

HEREDITARY FAMILIAL CONGENITAL HAEMORRHAGIC NEPHRITIS.

BY

A. CECIL ALPORT, M.D.ED., M.R.C.P.LOND.,
MEDICAL UNIT, ST. MARY'S HOSPITAL, PADDINGTON.



It will be seen from this that nearly all the children of three generations of one family suffer from haematuria or nephritis associated with deafness. The deafness, which has not been stressed in the literature on the subject, is one of the most distressing features of this extraordinary disease.



Arthur Cecil Alport (1880 – 1959)

Alport syndroom: klinische kenmerken



Nierschade (100%)

- Bloed en eiwit in de urine
- Hoge bloeddruk



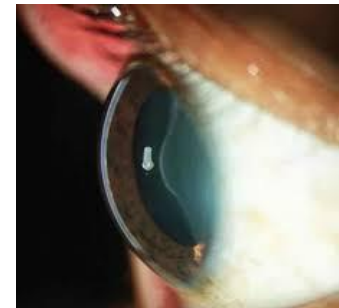
Gehoorsverlies

- Schade aan de gehoorzenuw
- 90% gehoorapparaat op 40 jaar



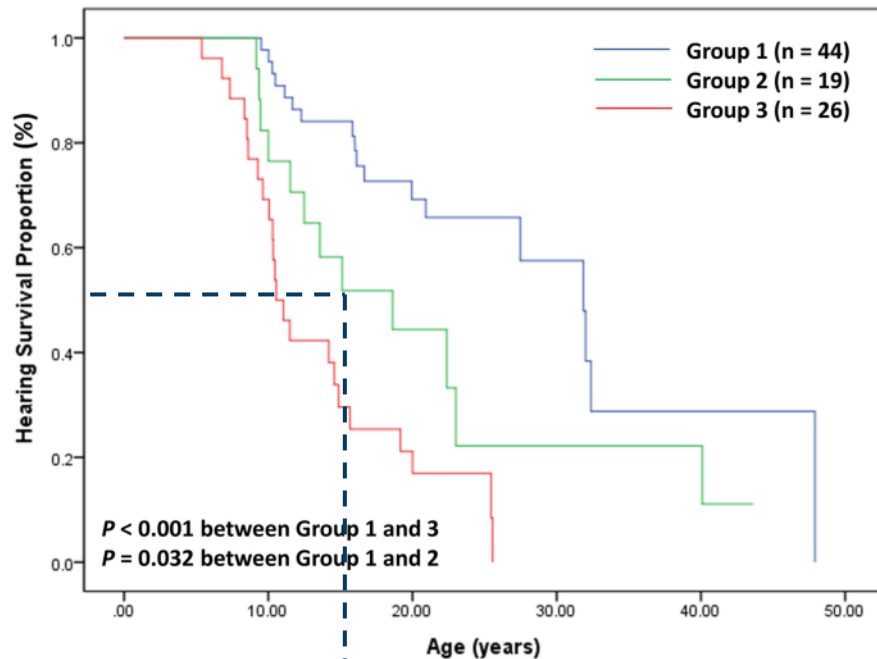
Oogklachten

- Schade aan de lens ('lenticonus')
- Operatie (nieuwe lens)
- Vrouwen 15%, mannen 30-40%



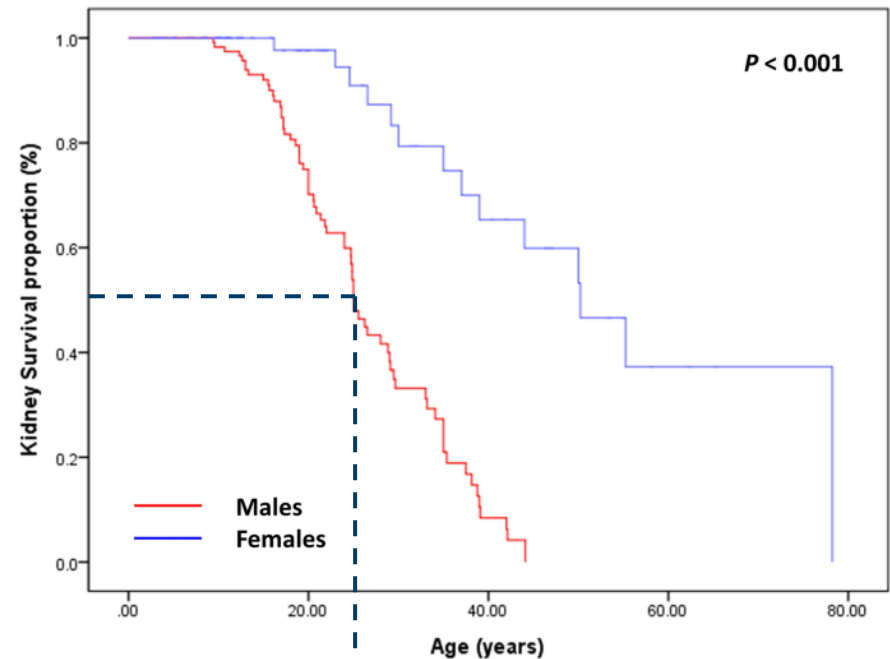
Verlies van gehoor en nierfunctie is progressief

Gehoor



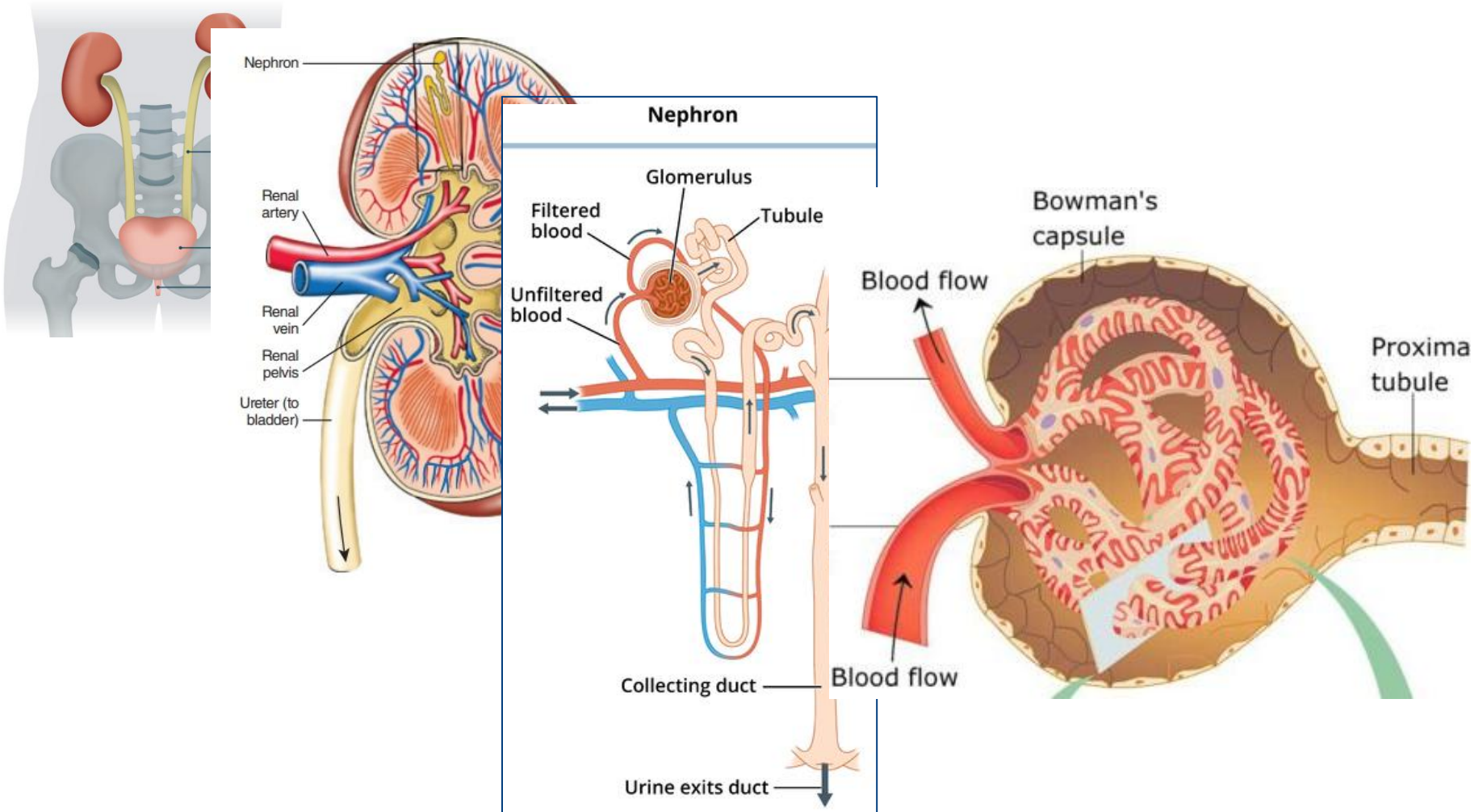
Mannen: 50%
op 15 jaar

Nierfunctie

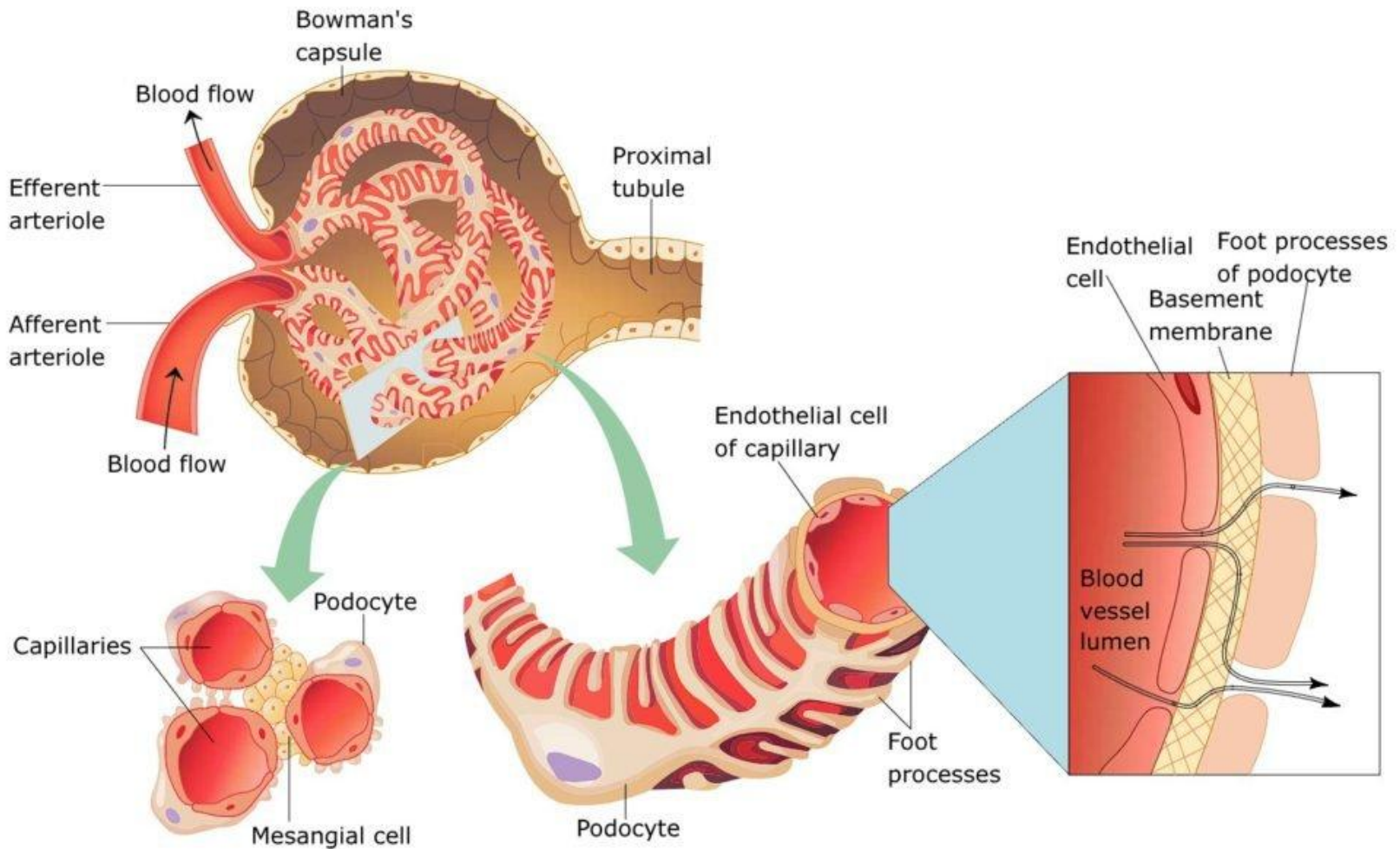


50% op 25 jaar

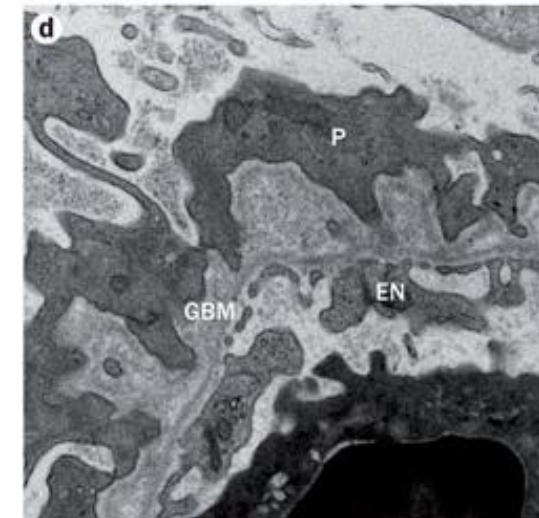
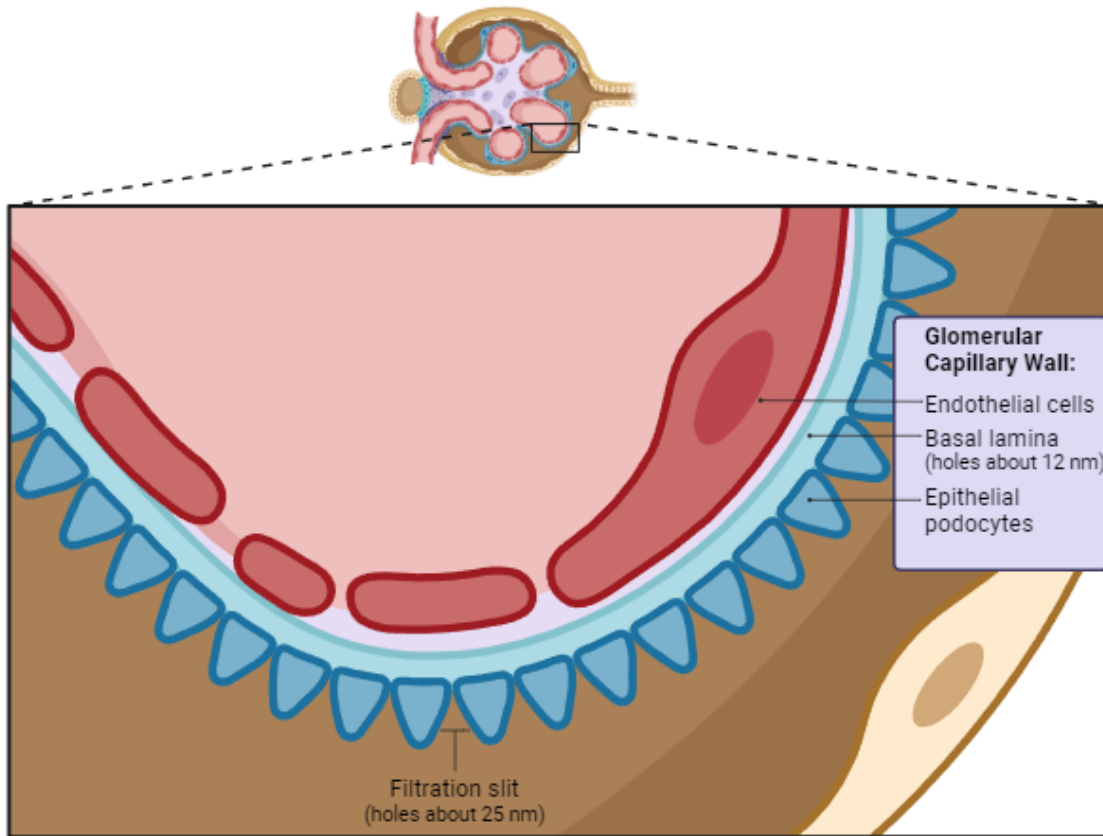
Nierschade bij Alport ontstaat in de glomerulus



Nog specifieker: de glomerulaire basaalmembraan

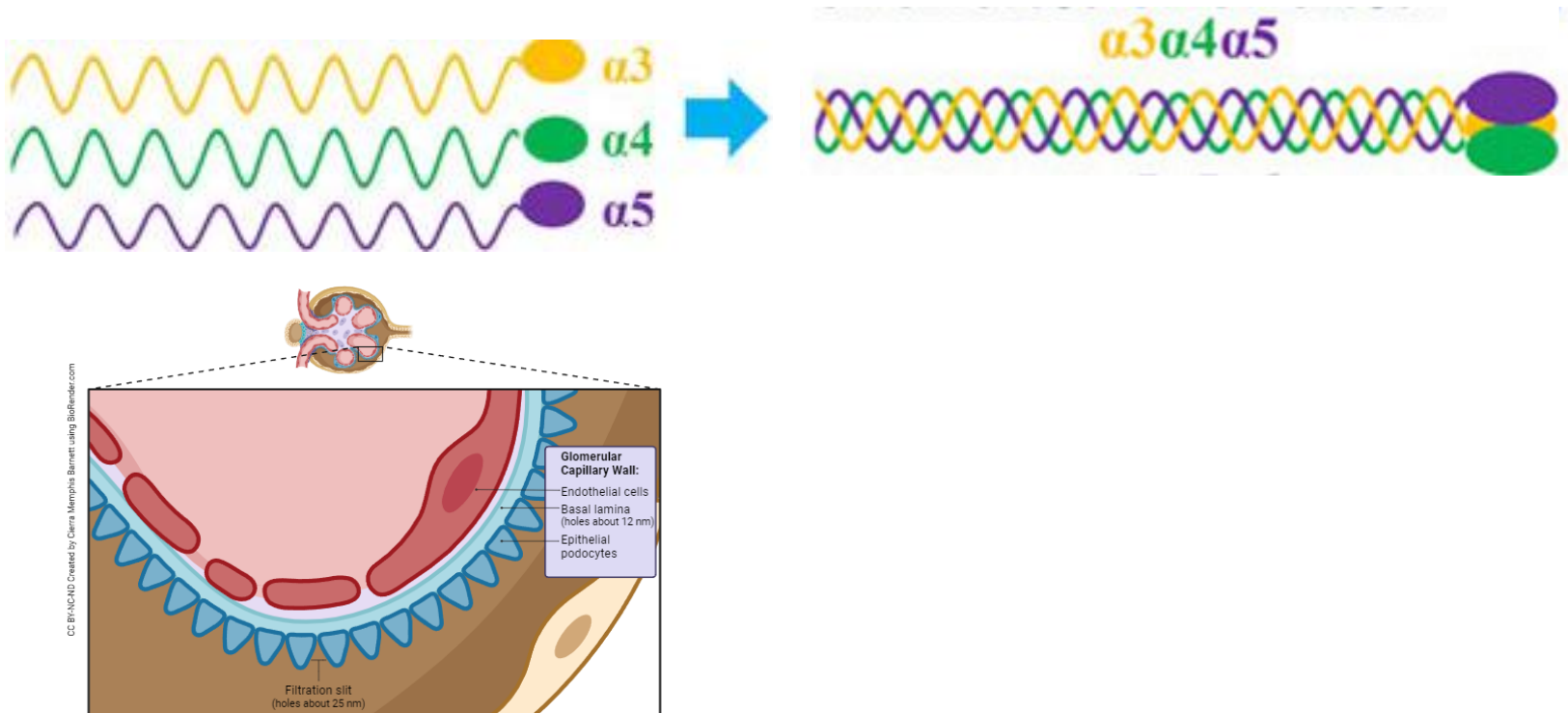


De glomerulaire basaalmembraan is kapot



Hoe ontstaat nierschade bij Alport

- Mutatie op het DNA in (1 van deze) 3 genen:
 - COL4A3 (collageen 4 α 3)
 - COL4A4 (collageen 4 α 4)
 - COL4A5 (collageen 4 α 5)

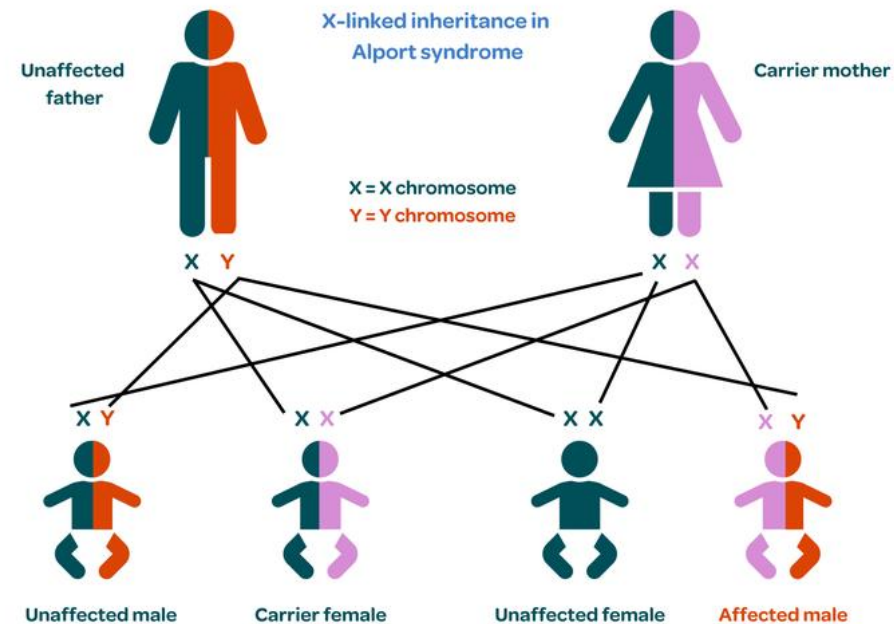


Hoe ontstaat nierschade bij Alport

- Mutatie op het DNA in (1 van deze) 3 genen:
 - 80% mutatie in COL4A5 (X-chromosoom)
 - 10-15% in COL4A3 of COL4A4 (niet op X-chromosoom)

- Een kansenspel

- Vader met Alport (COL4A5)
- Moeder gezond
 - *Kans op ziekte bij een zoon?*
 - *En een dochter?*



Genetisch onderzoek als ondersteuning

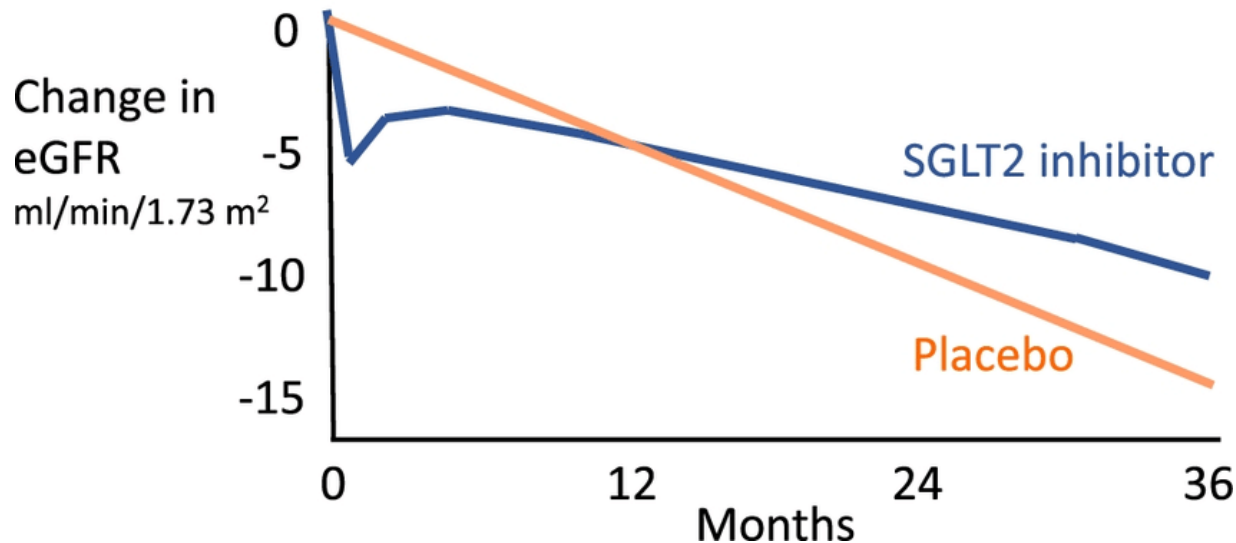
- Buisje bloed; 3 maanden wachten
- Belangrijk voor familie voorlichting
- Kinderwens
- Prognose (beloop van de ziekte)

Table 1. Classification of Alport syndrome

Inheritance	Genetics	Risk of end-stage kidney disease
X-linked	Mutated <i>COL4A5</i> gene in males	100%
	Females	Up to 25%
Autosomal recessive	Mutated <i>COL4A3</i> or <i>COL4A4</i> gene (homozygous or compound heterozygous)	100%
Autosomal dominant	Mutated <i>COL4A3</i> or <i>COL4A4</i> gene (single allele)	0%–50%
Digenic		Risk factors: proteinuria, glomerular basement membrane lamellation, focal segmental glomerulosclerosis, hearing loss
	Mutated <i>COL4A3</i> and <i>COL4A4</i> genes in the trans position	Up to 100%
	Mutated <i>COL4A3</i> and <i>COL4A4</i> genes in the cis position	Up to 20%

Behandelopties: bescherm de nieren

- Bloeddruk behandeling: hoe lager, hoe beter
 - ACE-remmers (ramipril, perindopril, lisinopril etc)
 - ARBs (candesartan, losartan, irbesartan etc)
- SGLT2-remmers
 - Geen grote studies in Alport
 - Goede extra optie als er te veel eiwit in de urine blijft
- Vaak wordt de nierfunctie eerst wat slechter:



Als de nier het (bijna) niet meer doet

- Dieet en meer medicijnen
- Dialyse
 - Hemodialyse (ziekenhuis)
 - Peritoneaal dialyse (buikspoeling thuis)
- Niertransplantatie
 - Levende donor (familie, vrienden, anoniem)
 - Overleden donor (wachttijd 2-3 jaar aan dialyse)
 - Liefst transplantatie voor start dialyse

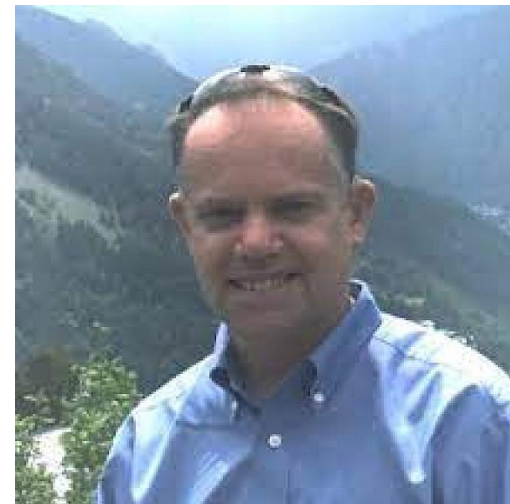


Nieuwe medicijnen in de toekomst?

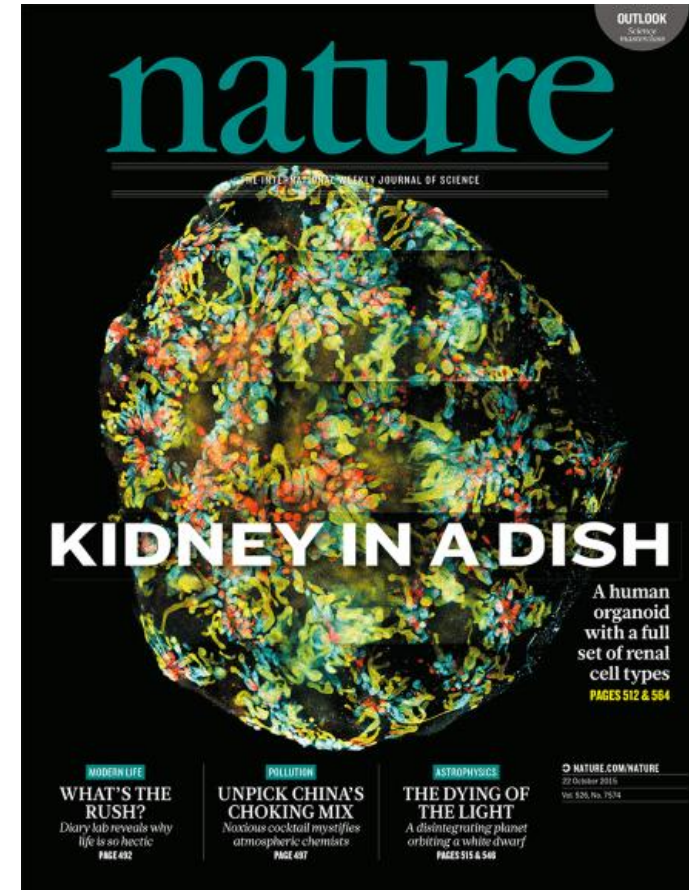
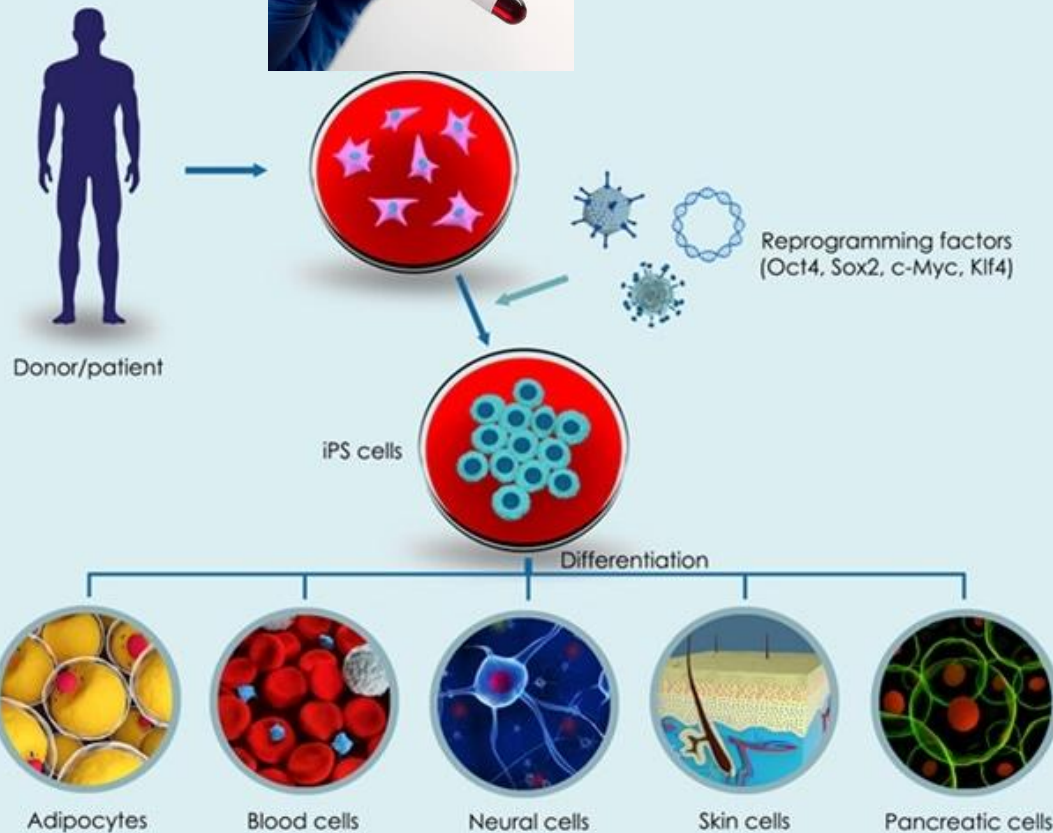
Study Name	Study Link	Drug Name	Location	Age	UACR / UPCR	eGFR	Currently Enrolling Alport Patients?
AFFINITY	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573920	atrasentan	U.S. / Int'l	18+	UPCR > 0.5 g/g	≥ 30 mL/min/1.73 m2	No
ALPESTRIA-1	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06425055	vonafexor	U.S. / Int'l	16–55	≥ 300 mg/g	≥ 30 and < 90 ml/min/1.73m2	No
ASSESS	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07211685	BAY3401016	U.S.	18–45	UACR ≥ 500 mg/g	≥ 45 mL/min/1.73 m2	Yes
ELX-02	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05448755	ELX-02	U.K.	6–30	UPCR ≥ 500 mg/g	> 60 mL/min/1.73 m2	No
EPPIK	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05003986	sparsentan	U.S. / Int'l	1–18	UPCR ≥ 1.5 g/g	≥ 30 mL/min/1.73 m2	No
FIONA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05196035	finerenone	U.S. / Int'l	2–3	Varies by age	≥30 ml/min/1.73 m2	Yes
R3R01 – ASFFSGS – 201	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05267262	R3-R01	U.S. / Int'l	18+	UPCR ≥ 1.0 g/g	≥ 30 mL/min/1.73 m2	No



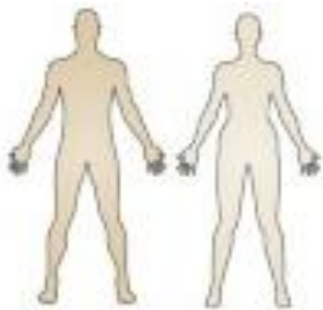
alportsyndrome.org



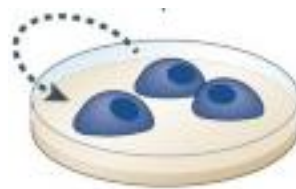
Onderzoek met zeldzame ziekten: stamcellen



Alport syndroom in een kweekschachtje



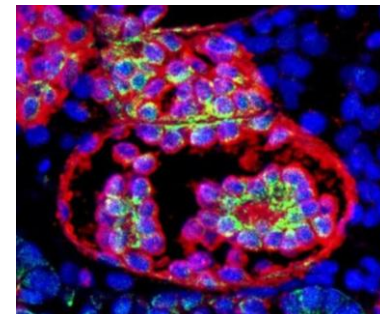
Alport patient



Alport stamcellen



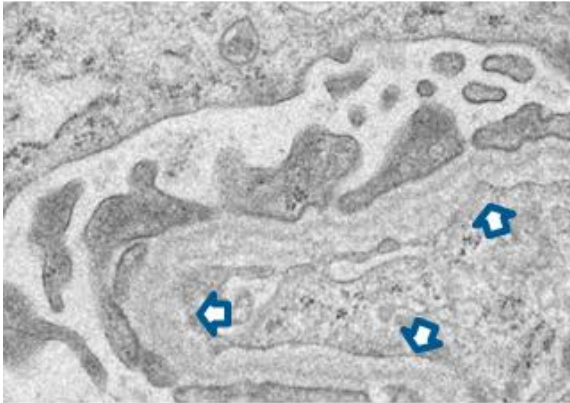
Alport mini-nier



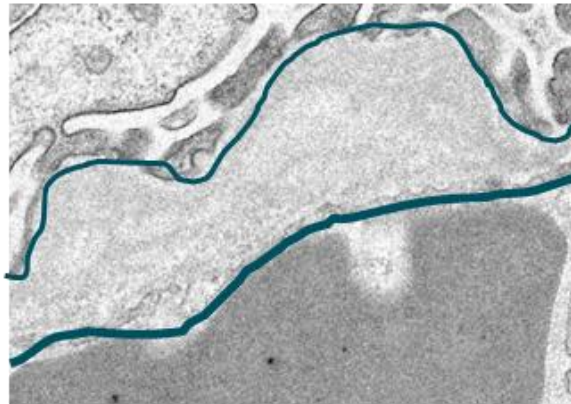
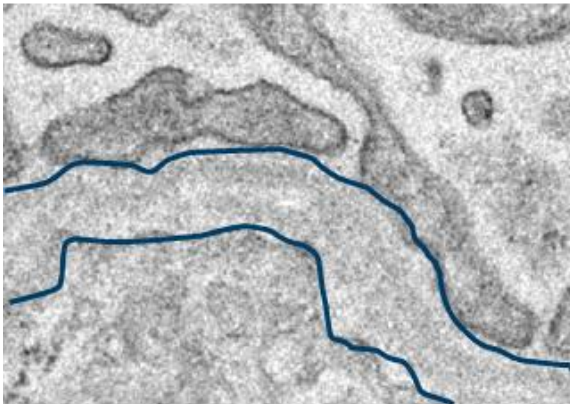
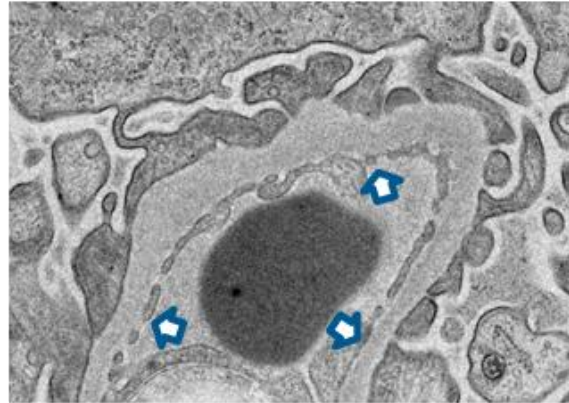
Glomerulus

De 'glomerulaire basaalmembraan' is kapot

Normaal



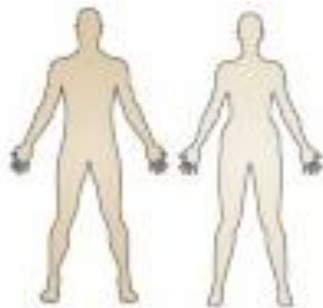
Alport



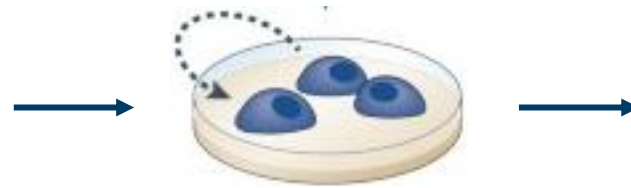
Kunnen we het COL4A5 gen herstellen?



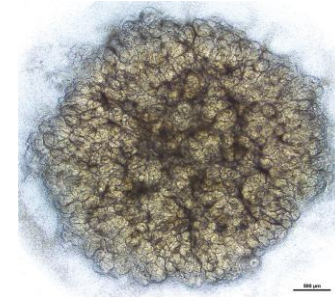
CRISPR Cas bij Alport-stamcellen



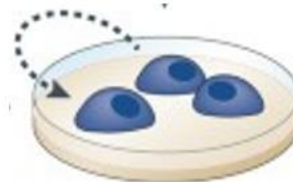
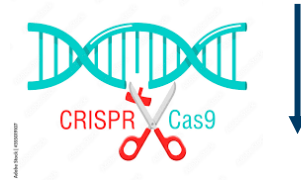
Alport patient



Alport stamcellen

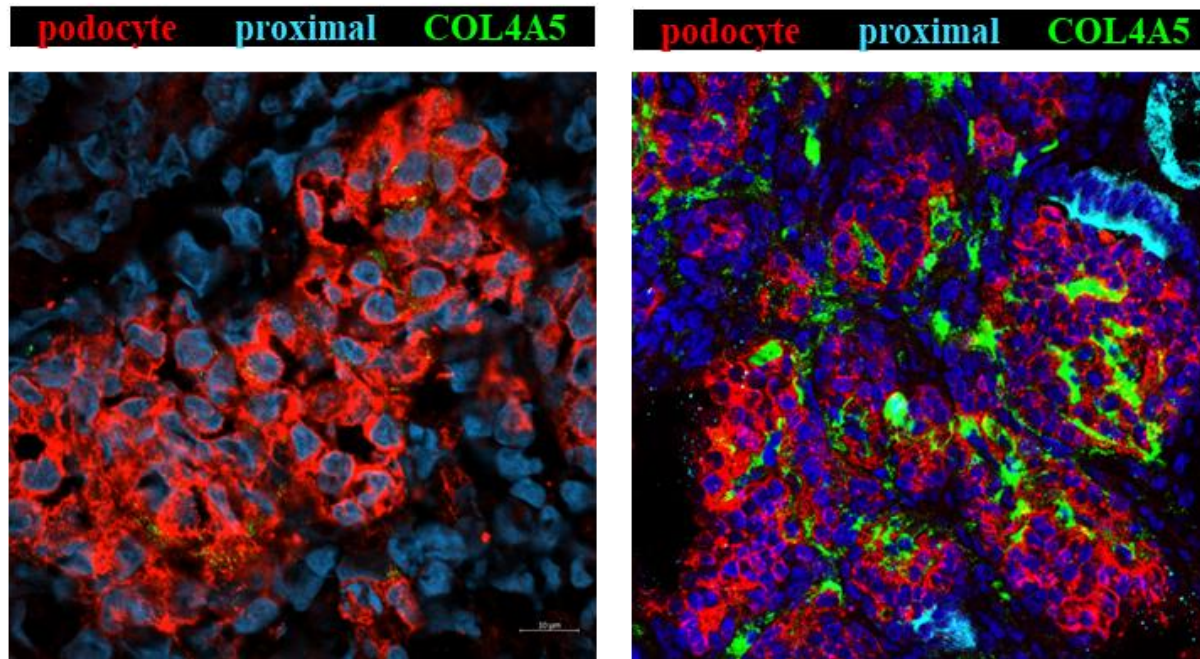


Alport mini-nier



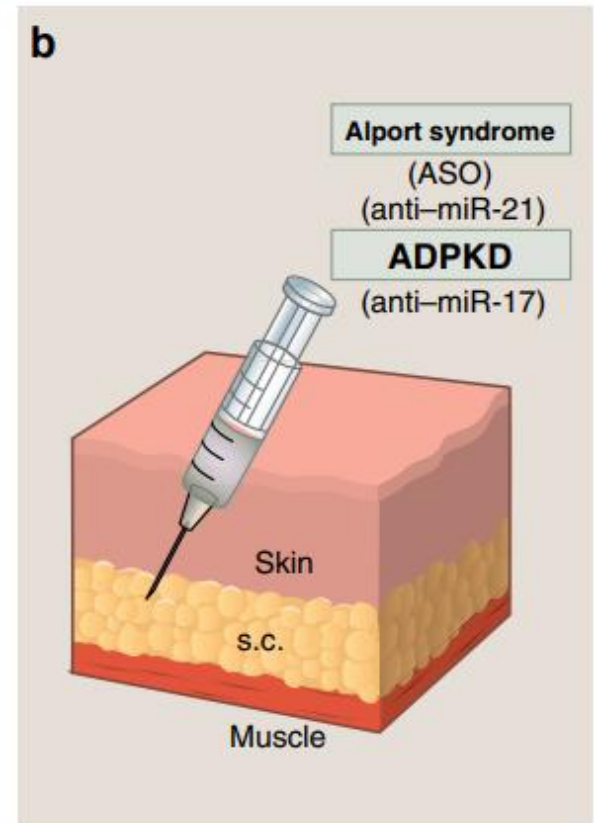
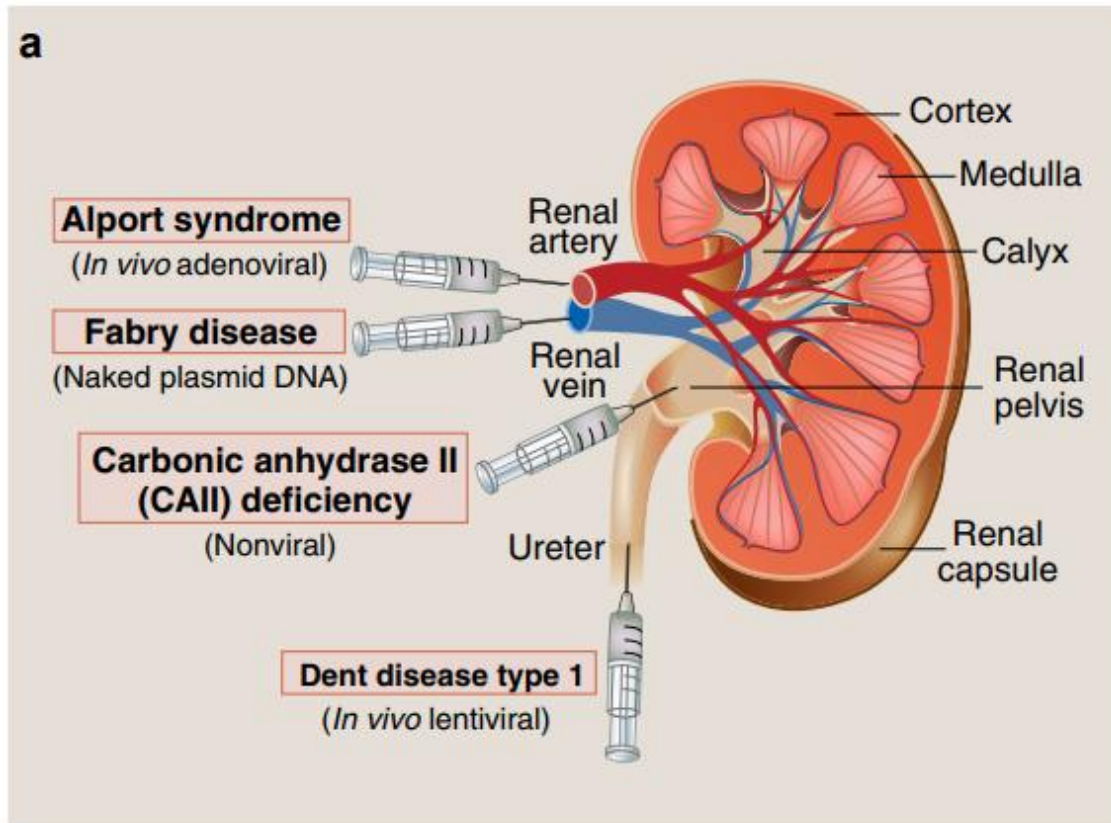
Gezonde mini-nier

Gentherapie voor Alport in stamcellen



Zoek de verschillen.....

Hoe krijgen we dat in de nier?



Wat vinden jullie eigenlijk van de gedachte?

Samenvattend

- Alport is een zeldzame ziekte met nier-, oor- en oogschade
- Meestal 'X-linked' bij jongens
- Behandeling is gericht op bloeddruk verlaging
- Transplantatie als de nier het niet meer doet
- Hoop voor de toekomst, maar nog veel onderzoek nodig



Dank voor de aandacht!

h.s.spijker@lumc.nl