



Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland

(www.esnlt.org)

Voorjaarssymposium

10 & 11 april 2018

Locatie:

Château St. Gerlach
Joseph Corneli Allée 1
6301 KK Valkenburg a/d Geul

www.stgerlach.nl





Beste collega's,

Van harte welkom in Château St. Gerlach, gelegen in het schitterende Ingendael te Valkenburg, Zuid-Limburg. Een landgoed vol herinneringen en met een authentieke schoonheid en grandeur. De geschiedenis van dit landgoed gaat terug tot het jaar 1201. Het Château dankt haar naam aan de rond 1165 overleden kluizenaar Gerlachus. Dit voormalige klooster en pachthof is de locatie voor het voorjaarssymposium van de ESN, tijdens welke u bijgepraat wordt op het vlak van diagnostiek en behandeling van erfelijke metabole ziekten en u op ongedwongen wijze collega's uit het veld kunt ontmoeten!

Het organiserend comité van het MUMC+ te Maastricht wenst u van harte een inspirerende bijeenkomst!

Dr. J. Bierau

Dr. M.C.G.J. Brouwers

Dr. D.D.J. Habets

Dr. I.M.L.W. Körver-Keularts

Prof. Dr. E. Rubio Gozalbo

Mw. L. v.d. Ploeg

Dr. L.K.M. Steinbusch



Algemene informatie

Locatie:

Château Sint Gerlach
Joseph Corneli Allée 1
6301 KK Valkenburg a/d Geul
www.stgerlach.nl

Registratie

In de Lobby van het Paviljoen: dinsdag 10 april : 09.30 – 11.00 u.

Koffie en lunchpauze

De koffie en lunch zal worden geserveerd in de Lobby.

Diner

Het diner vindt plaats in het tuinpaviljoen.

Hotelgasten

Hotelgasten kunnen vanaf 15.00 uur inchecken bij de receptie van het hotel.
Bagage kan, indien gewenst, bij de receptie van het hotel afgegeven worden.

Abstracts

- Abstracts uitgenodigde sprekers G 01 t/m G 13
- Abstracts : T 01 t/m T 10

Abstracts T 01 - T 10 zijn te downloaden via de website www.esnlt.org

Taal

De abstracts zijn in het Engels en spreektaal is Nederlands.

Accreditatie

Certificaten zijn beschikbaar na inlevering van het evaluatieformulier na afloop aan de registratiebalie.

Badges

Graag het verzoek uw badge na afloop van het symposium in te leveren bij de registratiebalie.

Presentaties

Presentaties kunnen via USB stick afgegeven worden aan de registratiebalie.

ESN bestuur

Dr. N.H. Verhoeven-Duif (voorzitter)
Dr. M.R. Heiner-Fokkema (secretaris)
Dr. M.C. Wamelink (penningmeester)
Drs. M.C. de Vries (bestuurslid)
Prof. dr. D. Cassiman (bestuurslid)

Organiserend comité MUMC+

Dr. J. Bierau
Dr. M.C.G.J. Brouwers
Dr. D.D.J. Habets
Dr. I.M.L.W. Körver-Keularts
Prof. Dr. E. Rubio Gozalbo
Mw. L. v.d. Ploeg
Dr. L.K.M. Steinbusch

Administratieve organisatie

Els Claesen (els.claesen@mumc.nl)
Henny Schurmann (henny.schurmann@mumc.nl)

www.esnlt.org

We danken de volgende bedrijven voor hun sponsorbijdrage



Innovation in Nutrition

Vitaflo International Ltd.

Suite 1.11, South Harrington Building
182 Sefton Street
Brunswick Business Park
Liverpool L3 4BQ
UNITED KINGDOM



Einsteinlaan 20
2719 EP Zoetermeer
www.nutriciamedical.nl



10 en 11 april 2018

Voorjaarssymposium 2018 Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (www.esnlt.org)

Programma dinsdag 10 april 2018

9:30-11:00 Registratie ontvangst met koffie en vlaai

10.20-12.30 **SESSIE I : een diagnose voor elke patiënt**

Locatie: Via Belgica 2

Voorzitter: Monique de Sain & Maaïke de Vries

10.20-10.50 **Gajja Salomons** (VUmc, Amsterdam) (G 01)
Op weg naar een diagnose voor elke patiënt

10.50-11.10 **Fred Vaz** (AMC, Amsterdam) (G 02)
Lipidomics in inborn errors of metabolism

11.10-11.30 **Judith Jans** (UMCU, Utrecht) (G 03)
Untargeted crossomics in a diagnostic setting

11.30-11.50 **George Ruijter** (Erasmus MC, Rotterdam) (G04)
Omics to diagnose a rare lysosomal storage disorder

11.50-12.10 **Klary Niezen-Koning** (UMCG, Groningen) (G05)
Functionele testen in het OMICs tijdsperk

12.10-12.30 **Karliën Coene** (Radboudumc, Nijmegen) (G06)
Next generation metabolic screening: application of metabolomics for diagnosis of inborn errors of metabolism

12.30-13.30 **Lunch, Lobby**



13.30-15.35 **SESSIE II : abstracts**

Locatie: Via Belgica 2

Voorzitter: Pieter Vermeersch & Irene Keularts

13.30-14.00 **Hans Waterham** (AMC, Amsterdam) (G 07)

Allelic Expression Imbalance Promoting a Mutant PEX6 Allele Causes 'Autosomal Dominant' Zellweger Spectrum Disorder

14.00-14.15 **Stephanie Nijmeijer** (AMC, Amsterdam) (T 01)

Cardiovascular imaging in MPS III patients reveals early left ventricular dysfunction

14.15-14.30 **Pieter Vermeersch** (UZ, Leuven) (T 02)

Clinical, neuroimaging, biochemical and genetic findings in isolated Sulfite Oxidase Deficiency

14.30-14.45 **Mike Broeders** (Erasmus MC, Rotterdam) (T 03)

An in vitro model for cartilage defects in MPS VI based on induced pluripotent stem cells

14.45-15.00 **Hanneke Haijes** (UMCU, Utrecht) (T 04)

A change of focus: determining phenotypic specificity facilitates understanding of pathophysiology in ultra-rare genetic disorders

15.00-15.15 **Ron Wevers** (Radboud UMC, Nijmegen) (T 05)

Mutations in SELENBP1, encoding a novel human methanethiol oxidase, cause extraoral halitosis

15.15-15.35 **Wadmann-van Gennip** uitreiking & presentatie

15.35-16.00 **Pauze, drink & snack**

16.00-17.00 **Werkgroepbesprekingen**

Laboratorium Specialisten, locatie: Via Belgica 1

Kinderartsen, locatie: Via Belgica 2

Metabole diëtisten, locatie: Johanna van Brabant Salon

INVEST, locatie: Epenzaal

17.00-19.00 **Rondleiding door het natuurgebied o.l.v. gids**

Ingang Lobby, Paviljoen

19.00-22.00 **Avond: Diner**

Locatie: tuinpaviljoen (ingang via hotel receptie)



Programma woensdag 11 april 2018

- 9.00-11.00** **SESSIE III : een betere uitkomst voor iedere patiënt en familie**
Locatie: Via Belgica 2
Voorzitter: Rebecca Heiner-Fokkema & Laura Steinbusch
- 9.00-9.30 **Aimée Paulussen & Christine de Die-Smulders** (MUMC+, Maastricht) (G 08)
pre-implantatie genetische diagnostiek bij metabole ziekten
- 9.30-10.00 **Mirjam Langeveld** (AMC, Amsterdam) (G 09)
Uitdagingen van neonatale screening voor erfelijke stofwisselingsziekten
- 10.00-10.15 **Atze Bergsma** (Erasmus MC) (T 06)
GAA deficiency in Pompe disease is alleviated by exon inclusion in iPSC-derived skeletal muscle cells
- 10.15-10.30 **Brigitte v.d. Broek** (WKZ Utrecht) (T 07)
Salivary α -induronidase activity as a new biomarker for the diagnosis and monitoring of therapy in non-hematological tissues in mucopolysaccharidosis I
- 10.30-10.45 **Corrie Timmer** (AMC, Amsterdam) (T 08)
Internet-based onderwijs en zelfmanagement tools in de zorg voor patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten
- 10.45-11.00 **Ana Coelho** (MUMC+, Maastricht) (T 09)
Zebrafish model for classic galactosemia: new insights on damage onset
- 11.00-11.30** **Koffiepauze**
- 11.30-12.30** **Ledenvergadering ESN leden**
Locatie: Via Belgica 2
- 12.30-13.30** **Lunch, Lobby**

13.30-15.30 **SESSIE IV : een behandeling voor elke patiënt**

Locatie: Via Belgica 2

Voorzitter: Alain van Gool & Margreet Wagenmakers

13.30-13.45 **Margreet van Rijn** (UMCG, Groningen) (G 10)

Metabole Diëtetiek door de jaren heen, een reis door het verleden en een blik op de toekomst

13.45-14.10 **Estela Rubio** (MUMC+, Maastricht) (G 11)

The promising prospect of small molecules as a treatment strategy for IEM

14.10-14.35 **Jan Smeitink**, (Radboud UMC, Nijmegen) (T 10)

The redox modulating small molecule KH176: from drawing table towards clinical phase 2 trials

14.35-15.00 **Terry Derks**, (UMCG, Groningen) (G 12)

AAV gene therapy being developed for the potential treatment of patients with Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa)

15.00-15.15 **Remco de Vruh** (Lygature, Utrecht) (G 13)

Development of rare (metabolic) disorder therapies: need to move beyond the pricing & affordability deadlock

15.15-15.30 **Uitreiking prijs beste abstract**

15.45 **Sluiting**

Abstracts Talks (T)

Nr	Name		Title	E-mail
T 01	Nijmeijer	Stephanie	Cardiovascular imaging in MPS III patients reveals early left ventricular dysfunction	s.c.nijmeijer@amc.uva.nl
T 02	Vermeersch	Pieter	Clinical, neuroimaging, biochemical and genetic findings in isolated Sulfite Oxidase Deficiency	pieter.vermeersch@uzleuven.be
T 03	Broeders	Mike	An <i>in vitro</i> model for cartilage defects in MPS VI based on induced pluripotent stem cells	m.broeders.1@erasmusmc.nl
T 04	Haijes	Hanneke	A change of focus: determining phenotypic specificity facilitates understanding of pathophysiology in ultra-rare genetic disorders	H.A.Siepel-2@umcutrecht.nl
T 05	Wevers	Ron	Mutations in SELENBP1, encoding a novel human methanethiol oxidase, cause extraoral halitosis	Ron.Wevers@radboudumc.nl
T 06	Bergsma	Atze	GAA deficiency in Pompe disease is alleviated by exon inclusion in iPSC-derived skeletal muscle cells	a.bergsma@erasmusmc.nl
T 07	Broek v.d.	Brigitte	Salivary α -induronidase activity as a new biomarker for the diagnosis and monitoring of therapy in non-hematological tissues in mucopolysaccharidosis I	B.T.A.vandenBroek-2@umcutrecht.nl
T 08	Timmer	Corrie	Internet-based onderwijs en zelfmanagement tools in de zorg voor patiënten met erfelijke stofwisselingsziekten	c.timmer@amc.uva.nl
T 09	Coelho	Ana	Zebrafish model for classic galactosemia: new insights on damage onset	a.cruzcoelho@maastrichtuniversity.nl
T 10	Smeitink	Jan	The redox modulating small molecule KH176: from drawing table towards clinical phase 2 trials	Jan.Smeitink@radboudumc.nl

Abstract G 01

ESN voorjaarssymposium 10 en 11 april 2018

Gajja Salomons

Op Weg naar een diagnose voor elke patiënt

Abstract:

Lipidomics in inborn errors of metabolism

Frederic M Vaz, Katharina Herzog, Mia Pras-Raves, Henk van Lenthe, Martin Vervaart, Michel van Weeghel, Angela CM Luyf, Antoine HC van Kampen and Ronald JA Wanders

The development of metabolomics applications as an initial screen for inborn errors of metabolism in urine and blood is now actively being pursued by several metabolic laboratories in the Netherlands. Metabolomics has proven successful in identifying most of the inborn errors of metabolism, however, these platforms mainly focus on water soluble “small” molecules. A large part of the metabolome in plasma consists of apolar molecules, most of them lipids, and an increasing proportion of disorders involves complex lipid metabolism. The high complexity of the lipidome has hampered the development of screening platforms for these disorders. In the AMC we have developed a pre-processing and analysis pipeline that is a first step towards a lipid screening platform. We present the first results of our plasma lipidomics platform applied to inborn errors of metabolism and discuss the challenges, pitfalls, but also the power of this emerging technique

Untargeted crossomics in a diagnostic setting

With unprecedented pace the number of recognized inborn errors of metabolism (IEM) is expanding. Whereas whole exome sequencing (WES) and whole genome sequencing (WGS) have found their way into routine genetic diagnostic practice, advances in development of generic metabolic diagnostic modalities seem to lag behind. Since a few years, untargeted high resolution metabolomics allows the parallel determination of more than 25,000 low molecular weight metabolites – intermediates and final products of all pathways of metabolism in the body. An individual metabolic fingerprint can be determined in only three minutes. Untargeted metabolomics has great potential to improve the yield and the speed of diagnostics of IEM in individual patients.

We designed a workflow for untargeted metabolomics in dried blood spots (DBS) of individual patients. Briefly, DBS of patients were analysed using chip-based nanospray coupled to a Q-Exactive direct infusion high resolution mass spectrometer operating in both positive and negative mode with an m/z scan range of 70-600. Data were processed using an in-house developed untargeted metabolomics pipeline written in R programming language, using HMDB for identification. Z-scores were calculated and a metabolite selection process was designed. We validated the diagnostic value of untargeted metabolomics using DBS of patients for whom regular metabolic diagnostics did not result in a diagnosis and DBS of patients with novel genetic variants that are difficult to interpret based on genetic information alone.

Finally, we have developed a fully integrated combined and untargeted genetic-metabolic diagnostic workflow. Often, WES results in many genes with variants. Most mutations in (novel) metabolic disorders are of the missense type that are difficult to interpret and usually are classified as variants of uncertain clinical significance (VUS) and, depending on filtering steps, often not even reported. In some patients, the unfiltered list of genes with variants can even exceed 100. Our crossomics approach prioritizes these missense mutations by utilizing untargeted metabolomics in DBS in combination with in silico-predicted metabolic surroundings of all (unfiltered) genes.

We propose that untargeted metabolomics should be performed in patients undergoing WES and anticipate that a combined genetic and metabolic approach will provide complementary information and thereby speed up the diagnostics process and improve the diagnostic yield.

Omics to diagnose a rare lysosomal storage disorder

G.J.G. Ruijter¹, E. Oussoren², M. Wilke¹, G.C. Schoonderwoerd¹, R. Bonte¹, J.C. van den Bosch¹, L.H. Hendriks¹, E.H. Jacobs¹, A.S. Brooks¹

Erasmus University Medical Centre, ¹ Department of Clinical Genetics, ² Department of Pediatrics Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands

A 5 year old girl presented with intrauterine growth retardation, failure to thrive, recurrent ear infections, hearing loss, mild intellectual disability, hypereosinophilia and high IgE levels. Biochemical screening for inborn metabolic disorders, including LSDs, was reported as normal. In the meantime the patient developed sleep problems, speech impairment, hyperactivity and behavioral problems. At age 8 y trio whole exome sequencing was performed focusing on genes associated with intellectual disability, epilepsy and autism. This yielded two novel heterozygous variants of unknown significance in trans in the *MANBA* gene. This gene encodes β -mannosidase, the lysosomal enzyme that hydrolyses mannosyl-(β 1-4)N-acetylglucosamine (ManGlcNAc), the final step in oligosaccharide degradation. About 20 cases of β -mannosidase deficiency (β -mannosidosis, OMIM #248510), have been described. The clinical symptoms of our patient overlap with those of patients reported in the literature. In leucocytes of the patient, β -mannosidase activity was deficient (0.2 nmol/h/mg, normal 72-220), confirming β -mannosidosis. A new urine sample of the patient was analysed by routine oligosaccharide TLC and a band at the position of lactose was found. Both the new urine and the original sample showed the typical ManGlcNAc band when subjected to β -mannosidosis-specific TLC. Thus, the diagnosis was missed in the initial biochemical screening, because this band was erroneously accounted for as lactose. Meanwhile we have adjusted our procedures of β -mannosidosis investigation by TLC. To further improve oligosaccharide analysis in urine we have attempted to use the LC-MS/MS method reported by Piraud et al. (1). Unfortunately, in our (single) sample the β -mannosidosis-specific mass transitions described were not detected. However, we were able to detect elevated ManGlcNAc levels in plasma of the patient, using a UHPLC-HRAM/MS-based metabolomics approach, opening new possibilities for the diagnosis of this rare disorder.

1. Piraud M, Pettazzoni M, Menegaut L, Caillaud C, Nadjar Y, Vianey-Saban C, Froissart R. (2017) Development of a new tandem mass spectrometry method for urine and amniotic fluid screening of oligosaccharidoses. Rapid Commun Mass Spectrom. 2017 31:951-963. doi: 10.1002/rcm.7860.

Functionele testen in OMICs tijdperk

Niezen-Koning KE¹, Van Veen-Hof IH¹, Bosgraaf-de Boer C¹, Janssens-Puister J¹, Heiner MR¹, Kerstjens WS³, Mennenga K¹, Peeters A¹, van de Hout AH³, de Koning TJ^{2,3}.

¹Lab Metab Dis, Dept. Lab Medicine, Univ Groningen, Univ Med Center Groningen, the Netherlands;

²Beatrix Child Hosp, Dept Metab Dis, Univ Groningen, Univ Med Center Groningen, the Netherlands;

³Dept Genetics, Univ Groningen, Univ Med Center Groningen, the Netherlands.

De OMICs technologieën zijn primair gericht op de universele detectie van genen (genomics), eiwitten (proteomics) en metabolieten (metabolomics) in een specifiek biologisch monster. Het gebruik van massaspectrometrie (in proteomics en metabolomics) om het gendefect beter in kaart te brengen, zegt nog onvoldoende over de mate van pathogeniciteit van een variant. Hierop zijn functionele biochemische testen een noodzakelijke aanvulling. Deze testen zijn mn. nodig om zowel homozygote als heterozygote en hemizygote varianten in genen op functionaliteit te onderzoeken.

Bij de volgende casussen werd de hulp van het laboratorium metabole ziekten gevraagd. Met behulp van bestaande biochemische testen kon een uitspraak gedaan worden over een patiënt met een GM1 (komend uit een WGS 5GPM panel), een HEXB-carrier (komend uit het dystonie panel), en een patiënt met een de-novo mutatie in PDH (uit WES). Voor zowel een patiënt met een hemizygote variant in Arylsulfatase E gen, als een patiënt met homozygote variant in SOD2 gen (beide uit WES komend) is een functionele biochemische assay ontwikkeld.

Deze casussen laten zien dat ook in het OMICs tijdperk de noodzaak aanwezig blijft voor aanvullende functionele biochemische testen.

Next generation metabolic screening: application of metabolomics for diagnosis of inborn errors of metabolism

The implementation of whole exome sequencing in clinical diagnostics has generated a need for functional evaluation of genetic variants. In the field of inborn errors of metabolism (IEM), currently a diverse spectrum of targeted biochemical assays is employed to analyze a limited amount of metabolites. We now present a single-platform, high-resolution LC-QTOF method which can be applied for holistic metabolic profiling in plasma of individual IEM-suspected patients. This method, which we have termed 'next generation metabolic screening' (NGMS), can detect over 10,000 features in each sample. In the NGMS workflow, features identified in patient and control samples are aligned using XCMS software. Subsequently, all features are annotated using the Human Metabolome Database and statistical testing is performed to identify significantly perturbed metabolite concentrations in a patient sample compared to controls. We propose three main modalities to analyze complex untargeted metabolomics data. First, a targeted evaluation can be done based on identified genetic variants of uncertain significance in metabolic pathways. Second, we have developed a panel of IEM-related metabolites to filter untargeted metabolomics data. Based on this IEM-panel approach, we were able to provide the correct diagnosis for 42 out of 46 IEMs. As a last modality, metabolomics data can be analyzed in an untargeted setting, which we have termed 'open the metabolome' analysis. This last approach can identify potential novel biomarkers in known IEMs and lead to identification of biomarkers for as yet unknown IEMs. Challenges lie in the extraction of relevant clinical information from complex untargeted metabolomics data.

Allelic Expression Imbalance Promoting a Mutant PEX6 Allele Causes 'Autosomal Dominant' Zellweger Spectrum Disorder

Falkenberg KD¹, Braverman NE², Moser AB³, Steinberg SJ³, Klouwer FCC¹, Schlüter A⁴, Ruiz M⁴, Pujol A⁴, Engvall M⁵, Naess K⁵, van Spronsen F⁶, Körver-Keularts I⁷, Rubio-Gozalbo ME⁷, Ferdinandusse S¹, Wanders RJA¹, **Waterham HR¹**

¹Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands.

²Department of Pediatrics and Human Genetics, McGill University Health Center and McGill University, Montreal, Canada.

³Kennedy Krieger Institute, Baltimore, USA.

⁴Neurometabolic Diseases Laboratory, Institute of Neuropathology, IDIBELL, Barcelona 08908, Spain.

⁵Centre for Inherited Metabolic Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden.

⁶Department of Pediatrics, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands.

⁷Department of Pediatrics, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands.

Zellweger spectrum disorders (ZSDs) are autosomal-recessive metabolic disorders caused by bi-allelic mutations in any of 13 different *PEX* genes, which encode proteins involved in peroxisome biogenesis, including the import of peroxisomal proteins. Of these, *PEX1* (~60%) and *PEX6* (~15%) are most commonly defective. *PEX1* and *PEX6* both encode AAA+ ATPases, which form hetero-hexameric double-ring complexes anchored to the cytosolic face of the peroxisomal membrane by the interaction of *PEX6* with the peroxisomal membrane protein *PEX26*. *PEX1*-*PEX6* complexes facilitate the export of the peroxisomal matrix protein receptor *PEX5* back into the cytosol after *PEX5* has delivered its cargo to the peroxisome. Consequently, defects in *PEX1* or *PEX6* abrogate peroxisomal protein import and thus affect peroxisome-dependent metabolic pathways.

We identified seven unrelated individuals affected with an apparent dominant form of ZSD, who all were heterozygous for the same mutant *PEX6* allele (c.2578C>T [p.Arg860Trp]). We showed that this *PEX6* c.2578C>T allele was overrepresented due to allelic expression imbalance (AEI). The AEI-induced overrepresentation of the mutated *PEX6* protein impairs the function of the *PEX1*-*PEX6* complex, which results in a defective import of peroxisomal proteins and thus causes the clinical manifestations of the affected individuals. We found that AEI of *PEX6* is a common phenomenon and is correlated with heterozygosity for a frequent variant in the 3' untranslated region (UTR) of the mutant allele, which disrupts the most distal of two polyadenylation sites. Asymptomatic parents, who were heterozygous for *PEX6* c.2578C>T, were homozygous for this 3' UTR variant and did not show AEI.

Given the high prevalence and genome-wide occurrence of AEI, AEI promoting the overrepresentation of a mutant allele might also play a role in other autosomal-recessive disorders, in which only one heterozygous pathogenic variant is identified. Furthermore, AEI may modulate the phenotypic variability in compound heterozygous individuals with autosomal-recessive disorders.

Pre-implantatie genetische diagnostiek bij metabole ziekten

Aimée Paulussen & Christine de Die-Smulders (Klinische genetica, Maastricht UMC+)

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), in de volksmond 'embryoselectie' genoemd, wordt toegepast bij paren met een sterk verhoogd risico op het krijgen van een kind met een ernstige genetische aandoening of op een miskraam wegens een chromosomale afwijking. PGD is voor een aantal paren een goed alternatief voor de al langer bestaande prenatale diagnostiek, vooral omdat hiermee de moeilijke beslissingsproblematiek rond het afbreken van een gewenste zwangerschap vanwege de betreffende genetische aandoening kan worden voorkomen. Het MUMC+ is het enige ziekenhuis in Nederland met een vergunning voor PGD. Het MUMC+ werkt samen met transportcentra in het UMCU, UMCG en AMC in de alliantie PGD Nederland (zie www.pgdnederland.nl). De patiënt kan voor de IVF behandeling, die nodig is voor PGD ook in deze transportcentra, dus dicht bij huis, terecht, terwijl de genetische analyse altijd in Maastricht plaats vindt. De bijzondere expertise van DNA diagnostiek van een of enkele cellen, die van een embryo gebiopteerd worden, is met deze constructie gewaarborgd.

PGD voor metabole aandoeningen, die meestal autosomaal recessief overerven, wordt geregeld gevraagd en uitgevoerd. Voorbeelden zijn de ziekte van Krabbe, Pompe, Zellweger en Hurler. Voor deze meer voorkomende erfelijke metabole aandoeningen zijn routinetesten beschikbaar, waardoor de voorbereidingstijd voor PGD slechts enkele maanden is. Voor meer zeldzame metabole aandoeningen, die vaak gezien worden bij bloedverwante paren (van allochtone afkomst), wordt een PGD test op maat ontwikkeld, wat rond een jaar duurt op dit moment. De methode van diagnostiek is een PCR waarbij detectie van de mutatie wordt gecombineerd met markertypering.

Over de indicatiestelling voor PGD voor "behandelbare" aandoeningen, zoals PKU, is discussie mogelijk. Dergelijke verzoeken worden besproken in de werkgroep PGD van het MUMC+ en voorgelegd aan de landelijke indicatie commissie PGD. Deze commissie, die ingesteld is door het ministerie van VWS, geeft voor nieuwe indicaties een advies aan het MUMC+ wat betreft de toelaatbaarheid van PGD, met inachtneming van de vigerende regelgeving en ethische kaders.

Uitdagingen van neonatale screening voor erfelijke stofwisselingsziekten

M. Langeveld, Afdeling Endocrinologie en Metabolisme, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Neonatale screening heeft het leven van patiënten met een aantal erfelijk stofwisselingsziekten radicaal veranderd, met fenyketonurie (PKU) als bekendste voorbeeld. Sinds de screening op PKU in Nederland in 1974 werd ingevoerd heeft het tot 2007 geduurd voor er andere metabole aandoeningen aan het pakket werden toegevoegd. De uitbreiding betrof toen maar liefst dertien erfelijke stofwisselingsziekten en nu ligt er sinds 2017 het besluit om het pakket verder uit te breiden met nog elf metabole aandoeningen.

Screening op metabole ziekten brengt echter ook een aantal problemen met zich mee. Bij introductie van screening op een aandoening is het over het algemeen niet bekend hoe het fenotypisch spectrum van patiënten geïdentificeerd door middel van screening zich verhoudt tot dat van patiënten die gediagnosticeerd worden op basis van klinische symptomen. Voor de meeste aandoeningen is het niet mogelijk om milde fenotypes van ernstige fenotypes te onderscheiden op basis van de screeningsuitslag. Dit betekent dat individuen met een genetische variatie die mogelijk helemaal niet tot ziekte gaat leiden, maar ook patiënten die pas in het volwassen leven klachten krijgen, al vanaf de geboorte gevolgd en mogelijk, terecht of ten onrechte, behandeld gaan worden. Ook geldt voor enkele aandoeningen, met name voor OCTN2 deficiëntie (primaire carnitine deficiëntie), dat screening leidt tot identificatie van asymptomatische moeders met deze aandoening. Of deze moeders ook "patient" zijn is onduidelijk.

Kortom, neonatale screening op erfelijke stofwisselingsziekten brengt voor veel metabole aandoeningen belangrijke levens- en gezondheidswinst met zich mee. Van groot belang is om voor iedere aandoening, op basis van integratie van kennis over fenotype, genetica en biomarkers, te definiëren wat ziekte is en wat niet. De technieken die neonatale screening mogelijk maken worden steeds sneller, goedkoper en betrouwbaarder. Aan ons de taak om ze op een verantwoorde wijze te gebruiken.

Metabole Diëtetiek door de jaren heen, een reis door het verleden en een blik op de toekomst.

Margreet van Rijn, Sectie metabole ziekten, Beatrix Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universiteit van Groningen.

Levenslange dieetbehandeling voor patiënten met een erfelijke metabole aandoening was en is een uitdaging en kan cruciaal zijn voor een succesvolle behandeling van de aandoening.

De eerste dietetaire behandelingen van phenylketonurie (PKU) in de jaren 50 van de vorige eeuw bleken bijzonder effectief. Het verschil in uitkomst tussen tijdig met dieet behandelde patiënten met PKU ten opzicht van de niet behandelde patiënt kunnen we spectaculair noemen. Phenylketonurie als bakermat voor dieetbehandeling bij metabole ziekten. Later bleken ook ondersteunende aanpassingen in de voeding bij andere ziektebeelden te kunnen bijdragen aan de kwaliteit van leven met een stofwisselingsziekte.

Van weinig naar veel bleek van toepassing op vele gebieden. De belangrijkste zijn

- Kinderen groeien op tot volwassen patiënten met een metabole ziekte
- Het aantal ziektebeelden
- Aantal patiënten waarvoor voedingstherapie cruciaal is
- Assortiment voedingsmiddelen en dieetpreparaten
- Aantal metabool diëtisten en artsen, nationaal - international
- Uitbreiding van de screening en diagnose mogelijkheden

De tools waarmee we een dieetadvies (een in 4-voud met een carbonnetje uitgetypt advies) ontwerpen zijn veranderd. Van pen en papier, een kaartenbak met alle voedingsmiddelen en een vademecum met dieetpreparaten naar een volledig gedigitaliseerde omgeving.

De metabool diëtist van nu is de vertaler van de biochemische feiten naar een aantrekkelijk menu, wat resulteert in een sociaal acceptabel en vol te houden eetpatroon. In de diëtetiek is de evidence van de gebruikelijke adviezen nog niet voldoende onderbouwd, daarom is de diëtist van nu ook de onderzoeker van morgen.

Abstract G 11

ESN voorjaarssymposium 10 en 11 april 2018

The promising prospect of small molecules as a treatment strategy for IEM

M. E. Rubio-Gozalbo, Department of Pediatrics and Clinical Genetics Maastricht University Medical Center

There is an urgent need to address the lack of effective therapies in many IEM (inborn errors of metabolism). In recent years, the therapeutic use of small molecules has emerged as a promising approach. The rationale for this approach is based on the fact that small molecules have potential merits as therapeutic agents, including relatively low synthesis cost, ability to cross the blood-brain barrier, oral availability with broad bio-distribution, and reduced negative impact on patients' lives. In recent years, the paradigm that many inherited metabolic diseases are caused by mutations that lead to a conformational change has become clear. The most amenable therapeutic approach for conformational disorders focuses on pharmacological chaperones/proteostasis regulators (small molecules), which support the proper folding of protein variants and improve their stability and their activity above a functional threshold.

Traditionally, the development of novel therapeutics for metabolic diseases has relied mainly on high-throughput screening using biochemical or cell-based assays. There is also a need to perform large-scale screens without disrupting inter-organ communication and tissue architecture, essential components for understanding the complexity of metabolic regulation and the identification of small molecules with appropriate biological activities *in vivo*. The zebrafish (*Danio rerio*) is gaining popularity in metabolic research and drug discovery, as this animal model allows high-throughput screening of small molecules in the context of the whole-organism.

An IEM for which this approach is being investigated is classic galactosemia. A small molecule-based therapy aims to mitigate GALT misfolding and aggregation, thereby enhancing GALT activity/stability. Considering the molecular heterogeneity of the *GALT* locus, which leads to a high number of protein variants, ideally pharmacological chaperones should act in a non-mutation specific way. The recently reported crystallographic structure of human GALT provides new insights on the effects of mutations on GALT structure and function, and supports the design of compounds with pharmacological interest. Moreover the existence of cell and animal models such as the zebrafish for this disease makes this a high potential strategy.

AAV gene therapy being developed for the potential treatment of patients with Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa)

Terry G. J. Derks, UMC Groningen

Glycogen Storage Disease Type Ia (GSDIa) is caused by glucose-6-phosphatase deficiency and GSDIa patients traditionally present severe fasting intolerance early in life. Their impaired glucose homeostasis and long-term complications, necessitating lifelong, strict dietary management. Although since the 1970ies dietary interventions have improved outcomes for GSDIa patients, there is significant health risks, affected quality of life and no approved pharmacological therapies. An AAV gene therapy approach has shown in preclinical in vivo models to produce stable gene expression, enhanced survival, and prevention of hypoglycemia. A gene therapy approach has the potential to replace glucose-6-phosphatase activity and significantly improve healthy for GSDIa patients.

Development of rare (metabolic) disorder therapies: need to move beyond the pricing & affordability deadlock

The EU approval of Fabrazyme and Replagal for the treatment of Fabry disease in 2001 really marked the start of a new era for patients suffering from a rare (metabolic) disease within the EU. An era in which the key stakeholders: industry, government, research, clinicians and patient organizations, regarded the development of orphan drugs and making these therapies available to patients a shared responsibility. With close to 2000 orphan designations and over 150 orphan drugs approved in the EU, EU regulation 141/2000 on orphan drugs has proven to be a highly effective piece of legislation.

The current debate around orphan drug pricing and affordability represents a major threat for the future of orphan drug development. Although discussions around pricing of orphan drug in itself is not new, the debate around this topic has never been so grim. Perhaps even spiralling out of control due to a confusing mix-up of facts and gut feelings. The resulting distrust and ineffective dialogue have quickly eroded the once firmly united front of key stakeholders.

Take for example Orkambi, a treatment for cystic fibrosis, and with an estimated annual cost per patient of 170,000 euro, considered by some as very expensive. However, in 2003 annual cost per patient treatment of Fabry disease with Fabrazyme (or Replagal) was around 200,000 euro, which was accepted by the majority of EU countries. It seems that stakeholder standpoints have grown apart over time, raising the question what the underlying causes have been for such a shift. During my presentation I will further focus on different aspects of the pricing and affordability debate since the introduction of EU regulation 141/2000, including private and public perspectives, and distinguishing facts from sentiment.



www.esnt.org

