

# Creatinetransporterdeficiëntie

## *Leidraad voor zorgverleners*

Geschreven door Kim Soesbergen  
Afbeeldingen gemaakt door Ed Soesbergen  
Vertaald naar het Nederlands door Petra Hollak

Gepubliceerd in april 2022

*In samenwerking met*  
*Association for Creatine Deficiencies (ACD)*  
*Patiëntenvereniging voor Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)*



## Inhoudsopgave

Voorwoord.....	3
Ziektebeschrijving.....	4
Wat is CTD?.....	4
Meer over mutaties.....	5
Symptomen .....	7
Diagnostiek .....	9
Behandeling.....	10
Begeleiding .....	11
Onderzoek .....	14
Lijst met afkortingen.....	16
Referenties .....	17

## Voorwoord

Deze leidraad over creatinetransporterdeficiëntie is in de eerste plaats geschreven voor families en verzorgers van patiënten met het creatinetransporterdeficiëntiesyndroom (CTD). Maar ook voor huisartsen en medisch experts kan dit verslag interessant zijn. Voor het maken van deze leidraad is een internationale vragenlijst afgenomen onder 41 ouders/verzorgers van CTD-patiënten. Met deze vragenlijst werd informatie verzameld over patiënten met CTD en de behoeften van ouders/verzorgers. Op basis van de vragenlijst bleek dat er bij 54% van hen nog steeds onduidelijkheden bestaan over CTD. De resultaten van deze vragenlijst worden in deze leidraad besproken.

Deze leidraad heeft als doel wetenschappelijke informatie op een begrijpelijke manier over te brengen aan een breder publiek. Daarnaast kan de leidraad CTD-patiënten en hun ouders/verzorgers steunen bij het uitvoeren van hun dagelijkse taken. Helaas zijn nog niet al onze vragen beantwoord. Daar zijn meer ervaringen, gegevens en wetenschappelijk onderzoek voor nodig. Maar als zus van een patiënt met CTD en neurowetenschapper hoop ik met deze leidraad de kloof tussen wetenschap en maatschappij een beetje te kunnen dichten.

De informatie in deze leidraad is gebaseerd op wetenschappelijke bevindingen, persoonlijke ervaringen, ervaringen van experts en de uitkomsten van bovengenoemde vragenlijst. Op een paar plaatsen in de leidraad staan grijze tekstvakken. Daarin staan links naar websites waar meer informatie over het besproken onderwerp kan worden gevonden. Verwijzingen naar wetenschappelijke artikelen die zijn gebruikt, zijn in de tekst tussen haakjes weergegeven. Een volledige lijst met referenties is achterin de leidraad te vinden.

De leidraad is nagelezen door twee experts die ik hier graag wil bedanken: dr. Jiddeke van de Kamp, klinisch geneticus in het Amsterdam UMC, locatie AMC, en dr. Peter van Hasselt, kinderarts en subhoofd van de afdeling metabole ziekten in het UMC Utrecht. Dankzij hen is de CTD-leidraad inhoudelijk verder verbeterd. Ook wil ik de internationale *Association for Creatine Deficiencies* en de *Patiëntenvereniging voor Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS)* bedanken. Deze twee organisaties hebben geholpen bij het verspreiden van de leidraad. Tot slot wil ik iedereen bedanken die op welke manier dan ook input en/of feedback heeft gegeven.

Mocht u na het lezen nog vragen hebben, neem dan gerust contact op via [kim.an.soesbergen@gmail.com](mailto:kim.an.soesbergen@gmail.com).

## Ziektebeschrijving

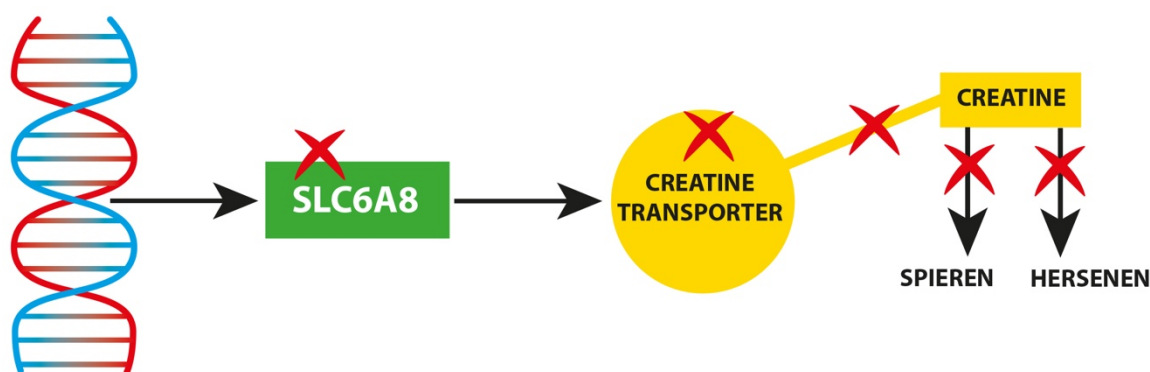
Het creatinetransporterdeficiëntiesyndroom (CTD) wordt ook wel X-gebonden creatinetransporterdeficiëntie of *SLC6A8*-deficiëntie genoemd. CTD is een van de drie cerebrale creatinedeficiënties. Cerebraal wil zeggen dat de ziekte invloed heeft op de hersenen. Patiënten met een cerebrale creatinedeficiëntie hebben daardoor vrijwel altijd een verstandelijke beperking. De andere twee zijn L-arginine:glycine-amidinotransferase (AGAT-)deficiëntie en guanidinoacetaatmethyltransferase (GAMT-)deficiëntie. Ook bij AGAT- en GAMT-deficiëntie is het molecuul creatine betrokken, maar op een andere manier dan bij CTD.

Het aantal mensen dat aan CTD lijdt is niet goed bekend omdat er waarschijnlijk veel CTD-patiënten zijn bij wie nooit een diagnose is gesteld. Men neemt echter aan dat 2% van de mannen met een verstandelijke beperking een van deze drie creatinedeficiënties, CTD, AGAT- of GAMT-deficiëntie, heeft (Clark et al., 2015).

### Wat is CTD?

CTD is een stofwisselingsziekte. Dat betekent dat het de normale stofwisseling in het lichaam verstoort. Aangezien de ziekte pas in 2001 werd ontdekt, is de informatie over de ziekte beperkt. CTD is een aangeboren ziekte. Dat houdt in dat de ziekte het gevolg is van een verandering in het DNA. Zo'n DNA-verandering wordt een mutatie genoemd. Bij CTD treedt er een mutatie op in het zogenaamde *SLC6A8*-gen. Het *SLC6A8*-gen codeert voor de creatinetransporter die nodig is voor het transport van creatine in het lichaam. Dat wil zeggen dat dit gen bepaalt hoe de creatinetransporter moet worden gemaakt. Door de mutatie is het transport van creatine bij CTD-patiënten verstoord.

Creatine is een stof die het lichaam nodig heeft voor energie. We krijgen creatine uit onze voeding en het wordt ook door het lichaam zelf aangemaakt (Brosnan & Brosnan, 2007). Creatine moet via het bloed door het lichaam worden getransporteerd om energie naar de spieren en de hersenen te brengen. De creatinetransporter is nodig om ervoor te zorgen dat cellen, zoals spiercellen, de creatine uit het bloed kunnen opnemen. Hier zit de afwijking bij patiënten met CTD. De creatinetransporter functioneert bij hen niet of slecht. Daardoor wordt bij patiënten met CTD de creatine, en dus energie, niet of onvoldoende naar hun spier- en hersencellen getransporteerd. In figuur 1 wordt dit inzichtelijk gemaakt.



**Figuur 1** Hoe CTD zorgt voor disfunctie in de hersenen en spieren. Binnenin het DNA bevindt zich het *SLC6A8*-gen. Bij patiënten met CTD is het *SLC6A8*-gen gemuteerd, waardoor de creatinetransporter

defect is. Door de defecte creatinetransporter kan creatine niet (voldoende) naar de spier- en hersencellen worden getransporteerd.

[Association for Creatine Deficiencies over CTD](#)

[Ultragenyx over CTD](#)

### Meer over mutaties

Het menselijk DNA is verpakt in 23 paar chromosomen. Het laatste chromosomenpaar bepaalt het geslacht. De geslachtschromosomen van een vrouw bestaan uit twee X-chromosomen, terwijl een man één X- en één Y-chromosoom heeft (zie figuur 2). Een kind erft DNA van beide ouders. Voor elk chromosomenpaar krijgt een kind één chromosoom van de moeder en één chromosoom van de vader. Zo ontstaan er 23 nieuwe chromosomenparen.

Aangezien een ouder slechts één chromosoom van elk chromosomenpaar afgeeft, is de kans 50% dat een kind een specifiek chromosoom krijgt. Als een ouder een mutatie heeft, is er dus 50% kans dat deze mutatie aan het kind wordt gegeven. Het *SLC6A8*-gen, dat gemuteerd is bij CTD-patiënten, bevindt zich op het X-chromosoom. Dat betekent dat een CTD-patiënt een afwijking op het X-chromosoom heeft. Als een vrouw een mutatie heeft in het *SLC6A8*-gen op het ene X-chromosoom, kan het andere X-chromosoom nog steeds een functioneel *SLC6A8*-gen bevatten. Daarom kan het transport van creatine nog steeds plaatsvinden bij vrouwen met een CTD-mutatie, maar vaak wel in mindere mate. Maar als een man een mutatie heeft in het *SLC6A8*-gen, is er geen ander X-chromosoom dat een functionele creatinetransporter kan vormen. Daarom veroorzaakt CTD ernstigere problemen bij mannen. Vaak erft een kind CTD van zijn of haar moeder zonder dat de moeder weet dat ze de mutatie heeft. Dat komt doordat vrouwen minder vaak symptomen hebben en de symptomen minder ernstig kunnen zijn. Door het DNA van de ouders van de CTD-patiënt te analyseren, kan het dragerschap worden bevestigd.

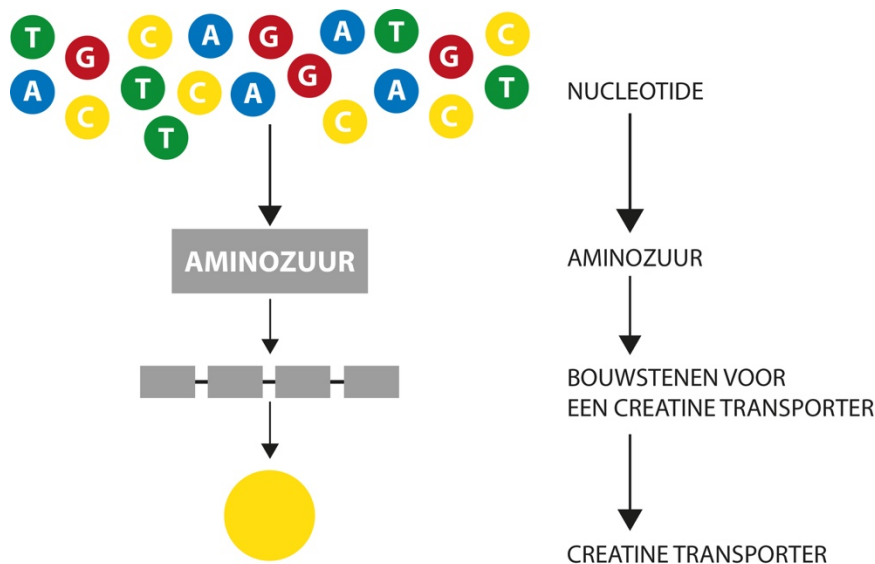


**Figuur 2:** De menselijke chromosomen die het geslacht bepalen. Mannen hebben één X-chromosoom, vrouwen hebben er twee. Bij CTD is er een mutatie in het *SLC6A8*-gen op het X-chromosoom.

Het is ook mogelijk dat een kind CTD heeft vanwege een zogenaamde 'de novo'-mutatie. Een 'de novo'-mutatie betekent dat de genmutatie voor het eerst in de familie voorkomt. De mutatie zal in dat geval niet terug te vinden zijn in het DNA van de ouders van het kind.

Er zijn verschillende soorten mutaties die CTD kunnen veroorzaken. De specifieke mutatie bepaalt of de creatinetransporter nog een beetje functioneert of helemaal niet.

Ons DNA bestaat uit vier verschillende letters; dit worden nucleotiden genoemd. Deze nucleotiden beschrijven hoe alle werkende verbindingen (de proteïnen, ofwel eiwitten) in ons lichaam moeten worden samengesteld. Drie opeenvolgende nucleotiden coderen voor één aminozuur. De aminozuren zijn de bouwstenen voor de eiwitten. Een gen is een stukje DNA dat de informatie bevat om één eiwit te bouwen. Zo beschrijven de nucleotiden in het *SLC6A8*-gen precies welke aminozuren moeten worden samengevoegd om de creatinetransporter te vormen. Om een functionele creatinetransporter te vormen, moeten de volgorde en de samenstelling van de nucleotiden correct zijn. Een mutatie is namelijk een verandering in de nucleotidenreeks. Sommige mutaties verstoren het *SLC6A8*-gen volledig zodat de transporter helemaal niet wordt gevormd. Dit soort mutaties worden 'nonsense'- en 'frameshift'-mutaties genoemd. Andere mutaties verstoren het gen slechts gedeeltelijk, waardoor de transporter wel wordt gevormd maar afwijkend is. Dit worden 'missense'-mutaties genoemd. Bij patiënten met een *missense*-mutatie is één nucleotide veranderd waardoor een verkeerd aminozuur wordt ingebouwd in de creatinetransporter. Hierdoor kan een disfunctionele creatinetransporter ontstaan.



**Figuur 3:** Nucleotiden beschrijven welke aminozuren moeten worden gebouwd. Meerdere aminozuren samen vormen de bouwstenen voor de creatinetransporter.

Enkele specifieke mutaties zijn bij meerdere patiënten aangetroffen, maar de meeste mutaties zijn uniek (Van de Kamp et al., 2013). De symptomen die door de verschillende mutaties worden veroorzaakt, kunnen enigszins variëren. Bij de volgende vier *missense*-mutaties was nog een beetje creatinetransporteractiviteit over: c.1190C > T; p.(Pro397Leu), c.1271G > A; p.(Gly424Asp), c.1661C > T; p.(Pro544Leu) en c.1699 T > C; p.(Ser567Pro) (Van de Kamp et al., 2013). Bij deze patiënten, die dus nog wat creatinetransporteractiviteit hebben, zouden de symptomen minder ernstig kunnen zijn dan bij patiënten bij wie de creatinetransporteractiviteit volledig is verstoord. Of dat ook echt zo is, is niet bewezen; er zijn te weinig patiënten met dezelfde mutatie om met elkaar te kunnen vergelijken. Om die reden kan wetenschappelijk onderzoek hier (nog) geen uitsluitsel over geven.

## Symptomen

CTD kan verschillende symptomen veroorzaken die per patiënt sterk uiteen kunnen lopen. De vaakst voorkomende symptomen zijn een verstandelijke beperking, verminderde spierspanning, taalproblemen, autisme en andere gedragsproblemen, en epileptische aanvallen (Leuzzi, 2002; Schulze, 2003). Er zijn verschillende zogenaamde 'case-reports' gemaakt. Daarin staan steeds de symptomen van één patiënt met CTD beschreven. Ook is er een grotere studie onder 101 mannelijke CTD-patiënten uitgevoerd (van de Kamp, 2013).

In deze grotere studie hadden alle mannen een verstandelijke beperking en een vertraagde of geen spraakontwikkeling. Normaal gesproken beginnen kinderen rond de leeftijd van één jaar hun eerste woordjes te spreken. Bij kinderen met CTD is dat gemiddeld rond de drie jaar, maar de leeftijd kan variëren van negen maanden tot tien jaar (van de Kamp, 2013). Patiënten met CTD hebben ook vaak gedragsproblemen. Ze kunnen bijvoorbeeld hyperactief zijn, moeite hebben hun aandacht ergens bij te houden, of autistische kenmerken vertonen. Enkele minder vaak voorkomende gedragsafwijkingen zijn angst, agressief, zelfbeschadigend gedrag en obsessief-compulsief gedrag (van de Kamp, 2013). Daarnaast kan de motorische ontwikkeling verstoord zijn. Dit betekent dat kinderen met CTD bijvoorbeeld moeite kunnen hebben om zelfstandig te leren lopen (maar uiteindelijk lukt het ze wel). Ook kunnen er maagdarmproblemen optreden. Patiënten kunnen bijvoorbeeld problemen hebben met eten of last hebben van verstopping (constipatie). Problemen met zien of horen komen maar bij enkele patiënten voor (van de Kamp, 2013). Patiënten met CTD kunnen ook een wat ander uiterlijk hebben. Ze kunnen een breder voorhoofd hebben, een slank postuur en weinig spiermassa (Van de Kamp et al., 2013). Epileptische aanvallen komen voor bij 59% van de patiënten met CTD. De leeftijd waarop de aanvallen bij deze patiënten beginnen, ligt gemiddeld rond de vier en een half jaar (van de Kamp, 2013). De aanvallen zijn vaak goed onder controle te houden met anti-epileptica.

Vrouwen met CTD kunnen heel verschillende symptomen hebben die in ernst enorm kunnen variëren. Sommige vrouwen met CTD hebben helemaal geen symptomen van de ziekte. Andere vrouwen met CTD hebben een lichte verstandelijke beperking en lichte gedrags- of leerproblemen. Maar er zijn ook vrouwen die ernstiger zijn aangedaan en bijvoorbeeld last krijgen van epilepsie (Mercimek-Mahmutoglu et al., 2010). Omdat de resultaten van diagnostisch onderzoek bij vrouwen met CTD vaak normaal zijn, kan het moeilijker zijn om bij hen de diagnose te stellen (zie ook het hoofdstuk Diagnostiek). De beste manier om CTD bij vrouwen vast te stellen, is door middel van DNA-analyse.

Vanwege de bovengenoemde symptomen kunnen kinderen met CTD vaak geen regulier onderwijs volgen. Uit de voor deze leidraad uitgevoerde vragenlijst blijkt dat 87,1% van de kinderen met CTD speciaal onderwijs volgt, 6,5% van de kinderen volgt regulier onderwijs en 6,5% volgt een mix van beide. Elf patiënten (26,8%) met CTD waren nog niet of niet meer leerplichtig. De meeste van hen brengen de dag door in een zorginstelling (n = 6; 54,5%), sommigen hebben overdag hun eigen activiteiten, zoals schilderen of het volgen van workshops (n = 4; 36,3%), en één patiënt (9,1 %) heeft betaald werk.

Naast de hulp die wordt geboden op onderwijslocaties of bij zorginstellingen, kunnen patiënten ook verschillende vormen van therapie krijgen. Dit wordt verder besproken in het hoofdstuk 'Begeleiding'. Houd u er rekening mee dat alle mogelijke symptomen hierboven

vermeld staan; niet alle patiënten zullen al deze symptomen ook krijgen. Deze lijst is niet bedoeld om u bang te maken, maar om symptomen gemakkelijker te kunnen herkennen (en zo mogelijk te behandelen).



## Diagnostiek

De diagnose CTD is doorgaans gebaseerd op symptomen en aanvullend onderzoek. Aanvullend onderzoek bestaat uit het meten van de hoeveelheid creatine in de urine en/of het maken van een hersenscan, en genetisch onderzoek.

Creatine kan worden gemeten in de urine (Longo et al., 2011). Hierbij wordt gekeken naar twee moleculen, creatine en creatinine. Creatinine is het afvalproduct van creatine dat ontstaat als creatine door het lichaam is gebruikt. Door de verhouding tussen deze twee producten te bepalen, wordt duidelijk of creatine inderdaad door het lichaam is gebruikt.

Er kan ook een magnetische resonantie spectroscopie (MRS) worden uitgevoerd om de hoeveelheid creatine in de hersenen te meten. MRS is een scantechniek om concentraties van bepaalde moleculen in het lichaam te detecteren. Op zo'n scan zal bij patiënten met CTD een extreem lage hoeveelheid creatine in de hersenen te zien zijn (Verhoeven et al., 2005). Dit komt door de mutatie in het gen voor de creatinetransporter. Daardoor kan creatine niet (goed genoeg) naar de hersenen getransporteerd worden.

Als de symptomen van een patiënt of de resultaten van één van de bovenstaande onderzoeken op CTD lijken te wijzen, kan er genetisch onderzoek worden ingezet. Er wordt dan in het DNA gekeken of er mutaties in het *SLC6A8*-gen zitten. Als dat zo is, kan de diagnose CTD worden gesteld. Soms geeft genetisch onderzoek geen duidelijk resultaat. Bijvoorbeeld als de specifieke mutatie nog niet bekend is. In dat geval kan er nog een andere vorm van diagnostiek worden ingezet. Er kan bijvoorbeeld een huidbiopt worden afgenomen. De cellen in de huid kunnen dan in het laboratorium worden onderzocht om te zien of het creatinetransport daadwerkelijk is verstoord. Als dat zo is, kan de diagnose CTD worden gesteld.

## Behandeling

Er is op dit moment (nog) geen behandeling voor CTD. Wel is onderzocht of patiënten met CTD baat kunnen hebben bij het gebruik van supplementen zoals arginine, glycine en creatine. Maar over het nut van deze behandeling is de wetenschap het nog niet eens.

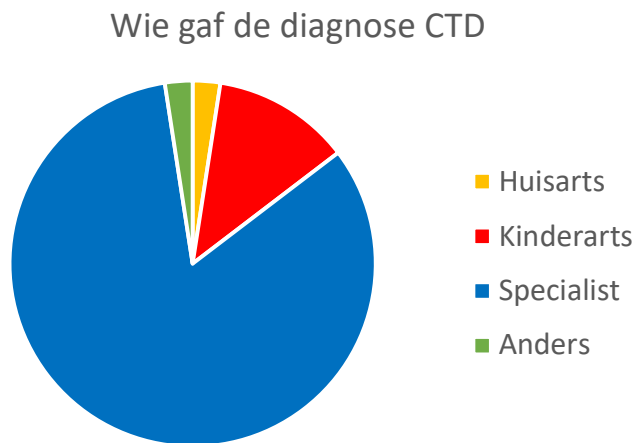
Bij mannelijke patiënten liet het gebruik van supplementen helaas geen verbetering zien op de verstandelijke klachten of de creatinespiegels (Fons et al., 2008; Valayannopoulos et al., 2011). In theorie zijn deze bevindingen ook logisch. Bij de meeste mannelijke patiënten is de creatinetransporter defect, waardoor er geen creatine naar de hersenen kan worden getransporteerd. Het helpt dan niet om meer creatine aan een patiënt te geven, omdat de creatine de hersenen nog steeds niet kan bereiken. Een kleine studie leek wel aan te tonen dat bij sommige patiënten de spiermassa toenam als ze werden behandeld met creatine alleen, of met arginine, glycine en creatine samen. Door die verhoogde spiermassa zouden problemen met lopen en andere motorische vaardigheden kunnen verminderen (Valayannopoulos et al., 2011). Uit ander onderzoek bleek echter geen toename van creatine in de hersenen en ook geen verbetering in de ontwikkelingsachterstand (van de Kamp et al., 2013).

In een paar kleine studies liet het gebruik van arginine-, glycine- en creatinesupplementen enige verbetering zien bij vrouwelijke patiënten. In een onderzoek met creatine, arginine en glycine samen, werd bij twee vrouwelijke patiënten verbetering gezien van verschillende symptomen, maar dit was niet het geval bij de mannelijke patiënten (Bruun et al., 2018). Daarnaast toonde een onderzoek bij één vrouwelijke patiënt aan dat behandeling met creatine, arginine en glycine samen de epileptische aanvallen verlichtte (Mercimek-Mahmutoglu et al., 2010). Er zijn nu echter nog te weinig gegevens om een duidelijk advies te kunnen geven over mogelijke behandelingen bij vrouwelijke patiënten.

Zie het hoofdstuk 'Onderzoek' voor meer informatie over het onderzoek naar mogelijke nieuwe behandelingen.

## Begeleiding

Omgaan met een kind of familielid met CTD brengt vrijwel altijd uitdagingen met zich mee. Om te beginnen kan het al een uitdaging zijn om de juiste diagnose te vinden, aangezien CTD zo'n zeldzame ziekte is. Niet alle huisartsen en deskundigen zijn bekend met CTD. Dit kan het vinden van de diagnose helaas vertragen. Uit de CTD-vragenlijst bleek dat de gemiddelde leeftijd waarop de CTD-diagnose werd gesteld bijna 7 jaar (met standaarddeviatie = 6,9 jaar) was. Uit de CTD-vragenlijst bleek ook dat het vinden van de juiste diagnose bij 75,6% van de families moeilijk was (zie figuur 4). De meeste families (82,9%) kregen de CTD-diagnose van een specialist. Dit was bijvoorbeeld een neuroloog, gespecialiseerd in de hersenen, of een genetisch specialist, gespecialiseerd in DNA en mutaties. Andere families kregen de diagnose van een kinderarts (12,2%), een huisarts (2,4%), of op een andere manier (2,4%).

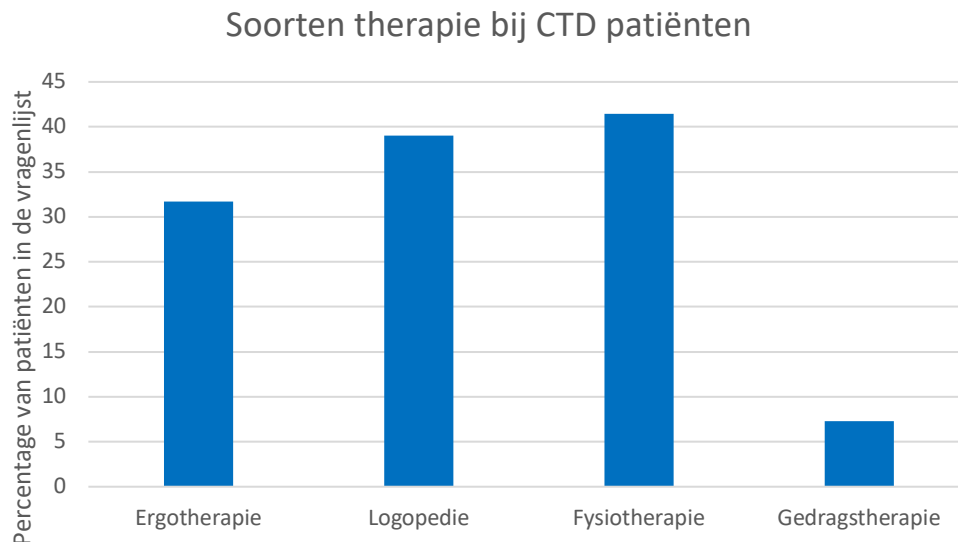


**Figuur 4:** Wie gaf de diagnose CTD aan de patiënten in de vragenlijst?

Uit de vragenlijst bleek dat sommige families van CTD-patiënten (34,1%) moeilijkheden ondervonden bij het vinden van passende zorg. Omdat de zorgmogelijkheden per land verschillen, is het moeilijk om hier een eenduidige leidraad voor te geven. Meestal is de huisarts echter het eerste aanspreekpunt bij gezondheidsproblemen. Het is ook mogelijk dat een patiënt (door de huisarts of andere arts) wordt doorverwezen naar een specialist die bekender is met het specifieke probleem dat wordt ervaren. Soms kan een CTD-patiënt gebaat zijn bij therapie. Zo kan een ergotherapeut helpen bij problemen in het dagelijks leven. Kinderen met CTD kunnen bijvoorbeeld worden geholpen zich aan te kleden of zelfstandig te eten. Ook therapeuten die gespecialiseerd zijn in spraak, lichamelijk functioneren en gedrag kunnen worden ingeschakeld.

Op het moment van invullen van de vragenlijst kreeg 58,5% van de CTD-patiënten therapie, waaronder ergotherapie, logopedie, fysiotherapie en gedragstherapie (zie figuur 5). Ergotherapie kan helpen bij het omgaan met dagelijkse activiteiten. Logopedie kan helpen bij problemen met spraak en taal, maar bijvoorbeeld ook bij problemen met slikken. Fysiotherapie kan helpen bij bewegingsproblemen of pijn. Gedragstherapie kan helpen bij gedragsproblemen zoals angst, woede of autisme-achtige problemen.

Ook gebruikte 80,5% van de patiënten in de vragenlijst medicatie. Meest gebruikt waren anti-epileptica (46,3% van alle patiënten in de vragenlijst) en supplementen (39% van alle patiënten in de vragenlijst). Sommige patiënten gebruikten ook medicatie voor gedrags-, slaap- en angstproblemen.



**Figuur 5:** De verschillende vormen van therapie die patiënten met CTD uit de vragenlijst ontvingen

Veel geïnterviewde familieleden (36,6%) gaven aan problemen te hebben ondervonden met de financiële kant van de patiëntenzorg. In sommige landen heeft de regering regelingen getroffen voor kinderen met speciale behoeften. Dit kan financiële steun zijn voor kosten door de ziekte zoals speciaal onderwijs, therapie, een zorginstelling, of zelfs speciale fietsen of een rolstoel. Meer informatie kunt u vinden op de website van de rijksoverheid of vraag ernaar bij een zorgverlener.

[Rijksoverheid over zorgkosten](#)

Voor familieleden van CTD-patiënten kan het prettig zijn om in contact te komen met mensen die zich in een vergelijkbare situatie bevinden. Hiervoor is een Facebookpagina, de '*Creatine Deficiency Support Group*', aangemaakt. Dat is een internationale pagina voor en door familieleden van CTD-patiënten. Ze kunnen hier hun ervaringen delen of familieleden van andere patiënten om advies en ondersteuning vragen. Daarnaast worden updates over onderzoek in deze groep geplaatst.

[Contactpersoon van VKS](#)

[Facebook support groep](#)

Meer informatie over CTD of onderzoeksupdates is te vinden op de [website van de Association for Creatine Deficiencies](#). Deze vereniging heeft tot doel families van informatie te voorzien en stimuleert financiering voor onderzoek. De vereniging organiseert ook evenementen en bijeenkomsten die interessant kunnen zijn voor familieleden van CTD-

patiënten. Daarnaast geeft de vereniging informatie over de mogelijkheden tot deelname aan onderzoek.

## Onderzoek

Voor onderzoek naar een (hersens)ziekte bij de mens worden vaak cellen of dieren gebruikt. Een veelgebruikt dier daarbij is de muis, omdat de muis genetisch erg op de mens lijkt. Ook zijn er allerlei tests om het geheugen en het leervermogen van de muis te meten. Om een genetische ziekte bij de mens na te bootsen bij dieren, wordt een zogenaamde *knock-out*-strategie gebruikt. Met deze strategie wordt een gen in het dier uitgeschakeld ('*knocked out*'), zodat het niet meer werkt. In het geval van CTD kunnen onderzoekers het *SLC6A8*-gen bij de muis, dat vergelijkbaar is met het *SLC6A8*-gen bij de mens, uitschakelen. Het gen dus dat defect is bij patiënten met CTD. Als dit wordt gedaan, vertonen muizen symptomen die vergelijkbaar zijn met de symptomen bij CTD-patiënten. Ze hebben bijvoorbeeld minder creatine in de hersenen en hun cognitie (functies als denken, begrijpen, onthouden) is verminderd (Skelton et al., 2011). Vervolgens kan zo'n diermodel worden gebruikt om de effectiviteit van behandelingen te onderzoeken. Als eenmaal is aangetoond dat een behandeling veilig en effectief is bij dieren, kan deze heel voorzichtig en zorgvuldig worden uitgetoet bij mensen. De weg van dieronderzoek naar behandeling bij mensen is echter vaak lang.

Naast dierstudies kunnen er observationele studies van patiënten worden uitgevoerd om meer informatie over de ziekte te verkrijgen. In zulke studies worden gegevens van patiënten verzameld, zonder dat er een interventie of behandeling wordt uitgevoerd. Er wordt bijvoorbeeld informatie verzameld over symptomen. Hieronder staat meer informatie over specifieke studies.

\* Ultragenyx is een biofarmaceutisch bedrijf dat momenteel werkt aan een observationeel onderzoek naar de gezondheid en de voorgeschiedenis van patiënten met CTD. In dit onderzoek, ook bekend als de Vigilant-studie, willen onderzoekers kennis vergaren over het ziekteverloop. Hiervoor worden gegevens verzameld over CTD-patiënten, bijvoorbeeld uit lichamelijk en neurologisch onderzoek, uit DNA-analyses (verkregen via huidbiopten, urine en/of bloed) en door interviews met zorgverleners af te nemen. Het onderzoek wordt uitgevoerd in de VS en Canada en heeft op dit moment 50 deelnemers. De informatie over het ziekteverloop uit dit onderzoek helpt onderzoekers om een klinisch ontwikkelingsprogramma op te stellen. Dit is een overzicht van de ontwikkeling van patiënten met CTD dat later kan worden gebruikt ter vergelijking bij het uitvoeren van klinische studies.

### [Vigilant-studie](#)

\* Ultragenyx werkt ook aan een preklinisch onderzoek (d.w.z. onderzoek niet in mensen) om een farmaceutische behandeling voor CTD te ontwikkelen. In dit onderzoek wordt het molecuul UX068 bestudeerd. UX068 is gemaakt om creatine aan de hersenen af te kunnen geven. Deze farmaceutische behandeling kan mogelijk creatine naar de hersenen transporteren, zoals de creatinetransporter dat in gezonde mensen doet. Onderzoekers zijn momenteel bezig met preklinische experimenten om te bepalen of met dit molecuul voldoende creatine in de hersenen kan worden gebracht. Dit wordt bepaald door de farmaceutische behandeling te testen in muizen met een defect creatinetransporter gen.

Updates over het werk van Ultragenyx staan op de website van de *Association for Creatine Deficiencies*.

#### [Updates van Ultragenyx](#)

\* Lumos Pharma is een ander biofarmaceutisch bedrijf dat een poging heeft gedaan om een behandeling voor CTD te vinden. Ze ontwikkelden LUM-001, ook wel cyclocreatinebehandeling genoemd. Cyclocreatine is een creatine-analoog (een molecuul dat lijkt op creatine) dat geen specifieke creatinetransporters nodig heeft om de hersenen te bereiken. Bij muizen verhielp de cyclocreatinebehandeling cognitieve problemen, autistisch gedrag en epileptische aanvallen (Cacciante et al., 2020; Kurosawa et al., 2012). Helaas werd de cyclocreatinestudie voortijdig gestopt omdat cyclocreatine giftig bleek te zijn in gezonde muizen en honden (Do et al., 2021; Kale et al., 2020; Wallery et al., 2021).

#### [LUM-001](#)

\* Een andere vorm van behandeling waarover ook voor CTD soms wordt gesproken, is gentherapie. Gentherapie is een behandeling waarbij een verandering in iemands genen wordt aangebracht. Bij CTD zou het defecte *SLC6A8*-gen dan worden veranderd in een functioneel *SLC6A8*-gen. Daarvoor moet een gezond gen in de hersencellen van een patiënt worden ingebracht. Gentherapie bij CTD zou zinvol kunnen zijn en de mogelijkheden worden daarom onderzocht. Maar behalve dat deze techniek veelbelovend is, is het ook een nog erg nieuwe methode die soms als riskant wordt beschouwd. Het veranderen van iemands DNA kan namelijk enorme (ongewenste) effecten hebben. Gentherapie brengt vooralsnog een hoop uitdagingen, kosten en tijd met zich mee.

[Laura Trutoiu over onderzoek naar gentherapie bij CTD](#)

[ACD updates over onderzoek naar gentherapie bij CTD](#)

\* Recent is een nieuw onderzoeksidee gelanceerd voor 'farmacologische chaperontherapie' (Farr et al., 2020). Soms is de creatinetransporter bij CTD disfunctioneel omdat zijn conformatievorm (de fysieke vorm van het molecuul) afwijkt. Dit komt door een specifieke mutatie die ervoor zorgt dat de transporter verkeerd wordt gevouwen. De creatinetransporter kan alleen goed werken als deze in de juiste conformatievorm is gevouwen. In geval van zulke mutaties kan farmacologische chaperontherapie een behandelingsoptie zijn. Farmacologische chaperonnes zijn geneesmiddelen die het verkeerd vouwen van eiwitten (en misschien ook het verkeerd vouwen van de creatinetransporter) corrigeren. In een recente studie werden verschillende CTD-mutaties in een onderzoekssetting onderzocht. De onderzoekers plaatsten de CTD-mutaties in menselijke cellen en onderzochten deze. Een chaperonne-molecuul, 4-fenylbutyraat (4-PBA), bleek in staat om in sommige CTD-varianten in deze cellen de verkeerde vouwing te corrigeren (El-Kasaby et al., 2019). Verder onderzoek is nodig om te bepalen of dit echt potentie heeft voor patiënten met CTD.

## Lijst met afkortingen

In de medische onderzoekswereld worden vaak afkortingen gebruikt. Als men deze niet kent, kan dit voor onduidelijkheid zorgen. Hieronder staat daarom een lijst met afkortingen die vaak worden gebruikt als het over CTD gaat en hun uitleg.

DNA	<u>Deoxyribonucleic acid</u> , in het Nederlands <u>desoxyribonucleïnezuur</u> . DNA is een verzameling moleculen die de bouwstenen zijn van chromosomen. Het DNA bevat de informatie voor de erfelijke eigenschappen van een organisme.
CRTR	Creatinetransporter
CRTR-D	Creatinetransporterdeficiëntie
CTD	Creatinetransporterdeficiëntie De naam van de ziekte kan dus op twee verschillende manieren worden afgekort.
CSF	<u>Cerebrospinal fluid</u> , in het Nederlands hersenvocht of liquor. Letterlijk vertaald staat CSF voor hersenruggenmergvocht. Het is de waterige vloeistof die zich in en om de hersenen en het ruggenmerg bevindt. Dit vocht kan worden afgenomen met een ruggenprik.
Cr	Creatine. Creatine wordt gemaakt in de lever, de alveesklier en de nieren. De meeste creatine in het lichaam wordt door de spieren gebruikt. De spieren hebben creatine nodig om goed te kunnen functioneren. Niet te verwarren met de afkorting voor chemisch element chroom, dat is ook Cr.
Cr-Crn	Creatine/Creatinine ratio. Dit is de verhouding tussen creatine en creatinine in de urine. Bij CTD is de hoeveelheid creatine in de urine doorgaans verhoogd.
AGAT-D	L-arginine:glycine-amidinotransferasedeficiëntie.
GAMT-D	Guanidinoacetaatmethyltransferasedeficiëntie. Dit zijn twee andere stofwisselingsziekten die ook creatinedeficiënties zijn, net als CTD.



## Referenties

Brosnan, J.T. & Brosnan, M.E. (2007). Creatine: Endogenous Metabolite, Dietary, and Therapeutic Supplement. *Annual Review of Nutrition*, 27(1), 241–261.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093621>.

Bruun, T.U.J., et al. (2018). Treatment outcome of creatine transporter deficiency: international retrospective cohort study. *Metabolic brain disease*, 33(3), 875-884.

Cacciante, F., et al. (2020). Cyclocreatine treatment ameliorates the cognitive, autistic and epileptic phenotype in a mouse model of Creatine Transporter Deficiency. *Scientific reports*, 10(1), 1-10.

Clark, J.F. & Cecil, K.M. (2015). Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatine deficiency syndromes. *Pediatric research*, 77(3), 398-405.

Do, M.H.T., Cavagnaro, J., Butt, M., Terse, P.S. & McKew, J.C. (2021). Use of an animal model of disease for toxicology enables identification of a juvenile no observed adverse effect level for cyclocreatine in creatine transporter deficiency. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 123, 104939.

Farr, C.V., El-Kasaby, A., Freissmuth, M. & Sucic, S. (2020). The creatine transporter unfolded: a knotty premise in the cerebral creatine deficiency syndrome. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12.

Fons, C., et al. (2008). Arginine supplementation in four patients with X-linked creatine transporter defect. *Journal of inherited metabolic disease*, 31(6), 724-728.

Hoosein, N.M., Martin, K.J., Abdul, M., Logothetis, C.J. & Kaddurah-Daouk, R. (1995). Antiproliferative effects of cyclocreatine on human prostatic carcinoma cells. *Anticancer research*, 15(4), 1339-1342.

El-Kasaby, et al. (2019). Rescue by 4-phenylbutyrate of several misfolded creatine transporter-1 variants linked to the creatine transporter deficiency syndrome. *Neuropharmacology*, 161, 107572.

Kale, V.P., et al. (2020). Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatine, a creatine analog, in Sprague Dawley rat after oral gavage administration for up to 26 weeks. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 117, 104750.

Mercimek-Mahmutoglu, S., et al. (2010). Treatment of intractable epilepsy in a female with SLC6A8 deficiency. *Molecular genetics and metabolism*, 101(4), 409-412.

Van de Kamp, J.M., et al. (2013). Phenotype and genotype in 101 males with X-linked creatine transporter deficiency. *Journal of medical genetics*, 50(7), 463-472.

Van de Kamp, J.M., Mancini, G.M. & Salomons, G.S. (2014). X-linked creatine transporter deficiency: clinical aspects and pathophysiology. *Journal of inherited metabolic disease*, 37(5), 715-733.

Kurosawa, Y., et al. (2012). Cyclocreatine treatment improves cognition in mice with creatine transporter deficiency. *The Journal of clinical investigation*, 122(8), 2837-2846.

Leuzzi, V. (2002). Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment. *Journal of child neurology*, 17, 3S89-97.

Longo, N., Ardon, O., Vanzo, R., Schwartz, E. & Pasquali, M. (2011). Disorders of creatine transport and metabolism. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 157(1), 71-78. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30292>

Schulze, A. (2003). Creatine deficiency syndromes. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*, 143-150.

Skelton, M.R., Schaefer, T.L., Graham, D.L., Degrauw, T.J., Clark, J.F., Williams, M.T. & Vorhees, C.V. (2011). Creatine transporter (CrT; Slc6a8) knockout mice as a model of human CrT deficiency. *PLoS One*, 6(1), e16187.

Teicher, B.A., Menon, K., Northey, D., Liu, J., Kufe, D.W. & Kaddurah-Daouk, R. (1995). Cyclocreatine in cancer chemotherapy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 35(5), 411-416.

Verhoeven, N.M., Salomons, G.S. & Jakobs, C. (2005). Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clinica Chimica Acta*, 361(1-2), 1-9.

Wallery, J.J., Kale, V.P., Novak, J., Gibbs, S., Do, M.H.T., McKew, J.C. & Terse, P.S. (2021). Evaluation of chronic toxicity of cyclocreatine in beagle dogs after oral gavage administration for up to 23 weeks. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 115680.