

-NEDERLANDS-

Medicijnen in Onderzoek tegen Calcificatie bij Pseudoxanthoma Elasticum

Olivier Vanakker - PXE patiëntenmeeting 2024

Pseudoxanthoma elasticum (PXE) is een genetische aandoening die wordt gekenmerkt door een abnormale mineralisatie en verbrokkeling van elastische vezels in verschillende weefsels, waaronder de huid, bloedvaten en het oog. Deze aandoening is voornamelijk het gevolg van genetische fouten in het *ABCC6* gen, wat leidt tot een tekort aan pyrofosfaat (P₂O₇⁴⁻) en een verhoogde neiging tot verkalking van de weke delen. Het onderzoek naar behandelingen die de calcificatie kunnen verminderen of vertragen, is van cruciaal belang voor het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten met PXE. In deze samenvatting worden enkele therapeutische aanpakken besproken, waaronder bisfosfonaten, DTPA-nanopartikels, TNAP-inhibitoren, recombinant ENPP1-eiwit en P₂O₇⁴⁻ supplementatie. We dienen te benadrukken dat voor geen van deze mogelijkheden op dit ogenblik voldoende bewijs bestaat voor hun efficiëntie en (lange termijn) veiligheid en dat ze om deze reden nog niet in de routine opvolging en behandeling van PXE patiënten worden gebruikt.

1. Bisfosfonaten

Bisfosfonaten zijn een groep medicijnen die voornamelijk worden gebruikt bij de behandeling van osteoporose en andere aandoeningen die gepaard gaan met botverlies. Ze werken door de activiteit van osteoclasten te remmen, de cellen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van botweefsel. Deze medicatie heeft in

onderzoeken aangetoond dat het ook invloed kan hebben op zachte weefsels, inclusief de elastische vezels die zijn aangetast bij PXE.

Onderzoek naar de toepassing van bisfosfonaten bij PXE-patiënten heeft aangetoond dat deze medicijnen de progressie van calcificatie in de bloedvaten kunnen vertragen. Een kanttekening hierbij is dat er tot op vandaag geen evidentie is dat hierdoor ook het aantal klachten van het bloedvatstelsel zouden verminderen. Daarentegen zijn er tot op heden geen gunstige effecten aangetoond op de (calcificatie in de) ogen en huid. Klinische studies zijn dus nog in een pril stadium en verder onderzoek naar de dosering, bijwerkingen en langetermijneffecten van deze behandelingen bij PXE is noodzakelijk.

2. DTPA Nanoparticles

DTPA (diethylenetriaminepentaacetaat) is een stof die een sterke affiniteit heeft voor het binden van calcium, wat het een potentieel nuttig therapeutisch middel maakt voor aandoeningen die gepaard gaan met ongewenste calcificatie. Wanneer DTPA wordt verpakt in nanopartikels, kan de effectiviteit worden verhoogd, omdat onder deze vorm het product makkelijker en efficiënter kan gebracht worden naar de plaats waar de verkalking zich bevindt.

In het geval van PXE kan de toepassing van DTPA-nanopartikels helpen om calciumionen in de aangetaste weefsels te binden, wat zou kunnen leiden tot een vermindering van de mineralisatie in de elastische vezels. Dit kan resulteren in verbeterde weefselstructuur en functie. Ook hierbij is het van belang op te merken dat er tot op heden geen studies zijn dat een vermindering van de kalk ook gepaard zou gaan met een vermindering van het aantal symptomen. Het onderzoek naar deze benadering richt zich op dit ogenblik vooral op de

ontwikkeling van veilige en effectieve formuleringen die de bijkomende effecten minimaliseren en het therapeutische potentieel maximaliseren.

3. TNAP Inhibitoren

Tissue-non-specific alkaline phosphatase (TNAP) is een enzym dat een cruciale rol speelt in de mineralisatie van verschillende weefsels in het lichaam. Het enzym is betrokken bij de afbraak van PPi , een natuurlijke remmer van calcificatie. Bij patiënten met PXE zien we vaak een verhoogde activiteit van TNAP, wat leidt tot een verstoord evenwicht tussen mineralisatie en de beschermende werking van PPi .

Onderzoek richt zich op het ontwikkelen van specifieke TNAP-inhibitoren om de activiteit van het enzym te remmen, waardoor de abnormale calcificatie in elastische vezels zou kunnen worden tegengegaan. Er zijn momenteel verschillende kandidaat-inhibitoren in onderzoek die gericht zijn op het blokkeren van de enzymactiviteit zonder andere vitale fysiologische processen te beïnvloeden. Dit biedt een veelbelovende benadering om het mineralisatie-evenwicht in weefsels te herstellen en de symptomen van PXE te verlichten.

4. ENPP1 Recombinant Proteïne

Verhogen van het gehalte aan PPi lijkt een sleutelfactor in het aanpakken van de pathofysiologie van PXE. ENPP1 (ectonucleotide triphosphate diphosphohydrolase 1) is een enzym dat PPi produceert. Het toedienen van recombinant ENPP1-eiwit (een nagemaakt ENPP1 eiwit) kan helpen om de productie van PPi te verhogen, wat kan resulteren in een vermindering van de calcificatie.

Het onderzoek naar ENPP1-recombinante proteïnen is in volle gang, waarbij wetenschappers kijken naar de optimale dosering en wijze van toediening. De hoop is dat door het vermeerderen van de beschikbare niveaus van PPI in het lichaam, de mineralisatie van elastische vezels kan worden verminderd, waardoor de progressie van de ziekte kan worden vertraagd en de symptomen kunnen worden verlicht.

5. PPI Supplementatie

Supplementatie met PPI biedt een directe benadering om de beschikbare concentraties van PPI te verhogen en zo te proberen de calcificatie te remmen. Het is op dit ogenblik onduidelijk of het PPI gehalte in voldoende mate kan toenemen om een effect te hebben, en of dit effect voldoende zal zijn om de ziekte af te remmen. Daarenboven zijn er nog vragen omtrent de dosering en de eventuele bijwerkingen. Finaal zal ook moeten aangetoond worden dat de toediening van PPI niet enkel gepaard gaat met een daling van de hoeveelheid kalk in de weke delen maar dat er ook een verbetering van de symptomen door optreedt. Onder andere hiervoor is het vinden van een betrouwbare biowerker voor PXE cruciaal.

Conclusie

Het onderzoek naar de behandeling van calcificatie bij pseudoxanthoma elasticum biedt veelbelovende perspectieven met verschillende therapeutische strategieën, waaronder bisfosfonaten, DTPA-nanopartikels, TNAP-inhibitoren, recombinant ENPP1-eiwit en PPI-supplementatie. Elk van deze benaderingen richt zich op de onderliggende biochemische processen die betrokken zijn bij calcificatie en kan potentieel bijdragen aan het vertragen of verminderen van de

symptomen van PXE. Verdere studies zijn noodzakelijk om de effectiviteit, bijwerkingen en langetermijneffecten van deze therapeutische opties te onderzoeken, met als doel de beste zorg voor patiënten met deze complexe aandoening te waarborgen. Door een beter begrip van de mechanismen achter PXE en de rol van deze behandelingen, kunnen klinische vooruitgangen worden geboekt ter verbetering van de levenskwaliteit van patiënten.

-FRANÇAIS-

Médicaments en Recherche contre la Calcification dans le Pseudoxanthoma Elasticum

Olivier Vanakker - Journée des Patients PXE 2024

Le pseudoxanthome élastique (PXE) est une maladie génétique caractérisée par une minéralisation anormale et une fragmentation des fibres élastiques dans divers tissus, notamment la peau, les vaisseaux sanguins et les yeux. Cette affection est principalement due à des mutations dans le gène *ABCC6*, entraînant une carence en pyrophosphate (PPI) et une tendance accrue à la calcification des tissus mous. La recherche de traitements capables de réduire ou de ralentir la calcification est cruciale pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de PXE. Ce résumé discute de quelques approches thérapeutiques, notamment les bisphosphonates, les nanoparticules de DTPA, les inhibiteurs de TNAP, la protéine recombinante ENPP1 et la supplémentation en PPI. Il est important de souligner qu'aucune de ces options n'a encore apporté de preuves suffisantes concernant

leur efficacité et leur sécurité (à long terme), et qu'elles ne sont donc pas encore utilisées en pratique clinique pour les patients atteints de PXE.

1. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont un groupe de médicaments principalement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose et d'autres maladies associées à la perte osseuse. Ils agissent en inhibant l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. Cette classe de médicaments a également montré dans certaines études qu'elle pouvait influencer les tissus mous, y compris les fibres élastiques affectées dans le PXE. Les recherches sur l'utilisation des bisphosphonates chez les patients PXE ont démontré qu'ils pouvaient ralentir la progression de la calcification dans les vaisseaux sanguins. Cependant, il n'existe pas encore de preuve que cela réduise les symptômes vasculaires. En revanche, aucun effet favorable n'a encore été démontré sur les yeux ou la peau (concernant la calcification). Les études cliniques en sont donc à un stade précoce, et des recherches supplémentaires sont nécessaires sur le dosage, les effets secondaires et les effets à long terme de ces traitements chez les patients PXE.

2. Nanoparticules de DTPA

Le DTPA (diéthylènetriaminepentaacétate) est une substance ayant une forte affinité pour la liaison au calcium, ce qui en fait un potentiel traitement pour les maladies associées à une calcification indésirable. Lorsqu'il est encapsulé dans des nanoparticules, l'efficacité du DTPA peut être augmentée, car sous cette forme, il est plus facilement dirigé vers les sites de calcification.

Dans le cas du PXE, l'utilisation de nanoparticules de DTPA pourrait aider à lier les ions calcium dans les tissus affectés, ce qui pourrait réduire la minéralisation des fibres élastiques. Cela pourrait entraîner une amélioration de la structure et de la fonction des tissus. Cependant, il est important de noter qu'aucune étude n'a encore démontré que la réduction de la calcification s'accompagnerait d'une réduction des symptômes. Les recherches actuelles se concentrent principalement sur le développement de formulations sûres et efficaces minimisant les effets indésirables tout en maximisant le potentiel thérapeutique.

3. Inhibiteurs de TNAP

La phosphatase alcaline non spécifique aux tissus (TNAP) est une enzyme jouant un rôle crucial dans la minéralisation de divers tissus corporels. Elle est impliquée dans la dégradation du PPI, un inhibiteur naturel de la calcification. Chez les patients atteints de PXE, une activité accrue de TNAP est souvent observée, ce qui perturbe l'équilibre entre la minéralisation et l'effet protecteur du PPI. La recherche se concentre sur le développement d'inhibiteurs spécifiques de TNAP pour réduire l'activité de cette enzyme, afin de contrer la calcification anormale des fibres élastiques. Plusieurs inhibiteurs candidats sont actuellement à l'étude, visant à bloquer l'activité enzymatique sans affecter d'autres processus physiologiques vitaux. Cela offre une approche prometteuse pour restaurer l'équilibre de la minéralisation dans les tissus et atténuer les symptômes du PXE.

4. Protéine Recombinante ENPP1

L'augmentation des niveaux de PPI semble être un facteur clé dans la prise en charge de la pathophysiologie du PXE. L'ENPP1 (éctonucléotide triphosphate

diphosphohydrolase 1) est une enzyme qui produit du PPi. L'administration de la protéine recombinante ENPP1 (une protéine ENPP1 synthétisée) pourrait aider à augmenter la production de PPi, ce qui pourrait réduire la calcification. La recherche sur les protéines recombinantes ENPP1 est en cours, les scientifiques s'efforçant d'optimiser les doses et les méthodes d'administration. L'espoir est qu'en augmentant les niveaux de PPi disponibles dans le corps, la minéralisation des fibres élastiques puisse être réduite, ralentissant ainsi la progression de la maladie et atténuant les symptômes.

5. Supplémentation en PPi

La supplémentation en PPi offre une approche directe pour augmenter les concentrations de PPi et tenter ainsi d'inhiber la calcification. À l'heure actuelle, il n'est pas clair si les niveaux de PPi peuvent augmenter suffisamment pour avoir un effet, ni si cet effet sera suffisant pour ralentir la maladie. De plus, des questions subsistent concernant le dosage et les éventuels effets secondaires. Enfin, il sera nécessaire de démontrer que l'administration de PPi entraîne non seulement une réduction de la calcification dans les tissus mous, mais aussi une amélioration des symptômes. C'est pourquoi la recherche d'un biomarqueur fiable pour le PXE est cruciale.

Conclusion

La recherche sur le traitement de la calcification dans le pseudoxanthome élastique offre des perspectives prometteuses avec diverses stratégies thérapeutiques, y compris les bisphosphonates, les nanoparticules de DTPA, les inhibiteurs de TNAP, la protéine recombinante ENPP1 et la supplémentation en



ECTOPIC MINERALIZATION RESEARCH GHENT

[instagram.com/ectopimineralizationresearch/](https://www.instagram.com/ectopimineralizationresearch/)



International Network on Ectopic Calcification

[itnINTEC.com](https://www.itnINTEC.com)

PPI. Chacune de ces approches cible les processus biochimiques sous-jacents à la calcification et pourrait potentiellement contribuer à ralentir ou à réduire les symptômes du PXE. Des études supplémentaires sont nécessaires pour examiner l'efficacité, les effets secondaires et les effets à long terme de ces options thérapeutiques, afin de garantir les meilleurs soins aux patients atteints de cette maladie complexe. Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents au PXE et du rôle de ces traitements permettra des avancées cliniques pour améliorer la qualité de vie des patients.