

## All abstracts Projects Duchenne 2014

Dr. Lai , University of Missouri

Over-expressie van nNOS als therapie voor DMD gerelateerde hartziekten

Euro 200.000

Hartziekte is een ernstige complicatie voor Duchenne spierdystrofie (DMD) patiënten. De huidige therapieën zijn niet in staat om de verslechtering van de hartfunctie tegen te gaan. Daarom is het essentieel prioriteit te stellen aan de ontwikkeling van een effectieve therapie voor DMD-gerelateerde hartziekte.

Neuronaal stikstofoxide synthase (nNOS) is een belangrijke regulator van de hartfunctie en het is aangetoond dat het een beschermende werking op het hart heeft in veel hartziekten, waaronder DMD. Eerder hebben we met succes een adeno-geassocieerd virus (AAV) vector ontwikkeld, die de  $\alpha$ -isovorm van nNOS draagt. Systemische toediening van AAV.nNOS aan de mdx muizen, het model voor DMD, resulteerde in een duidelijke expressie van nNOS in het dystrofische hart. Bovendien zorgde overexpressie van nNOS voor een verbeterde hartfunctie en verlichte de histopathologische laesies van het dystrofische hart. Dus staat AAV.nNOS gentherapie voor een nieuwe therapie voor DMD gerelateerde hartziekte.

In skeletspier speelt nNOS een belangrijke rol bij de pathogenese van DMD. Maar de functionele rol van nNOS in het dystrophic hart is onbekend. Bovendien is nNOS  $\alpha$  geen endogene isovorm van nNOS in het hart. In plaats daarvan is nNOS  $\mu$  de cardiale isovorm.

Daarom, in Doel 1, zullen we, met behulp van farmacologische, moleculaire en genetische benaderingen, karakteriseren hoe het dystrofine-tekort de functionele activiteiten van nNOS in het hart beïnvloed. Die studies zullen dienen als de basis voor AAV.nNOS gentherapie. In Doel 2, met-AAV gemedieerde genoverdracht, zullen we de therapeutische uitkomst van nNOS  $\mu$  bestuderen. Uiteindelijke doel van dit project is de ontwikkeling van AAV.nNOS gentherapie voor DMD hartziekten.

Dr. De Santa, CNR- National Research Council of Italy

De rol van macrofagen in HDACi behandeling bij DMD.

Euro 60.000

Spierdystrofieën zijn een groep van erfelijke aandoeningen geassocieerd met mutaties van genen die de myofiber integriteit regelen. De meest voorkomende is Duchenne spierdystrofie (DMD). De mdx muis is het beste diermodel van DMD. Twee belangrijke gebeurtenissen in de pathogenese van DMD zijn spierdegeneratie en compenserende regeneratie van dystrofische spieren. Aanvankelijk compenseren de spiersatelliet cellen het spiervezelverlies, maar uiteindelijk raken deze voorlopercellen uitgeput. Bovendien suggereren meerdere onderzoeken dat vroege immuuncelinfiltratie een belangrijke maar ondergewaardeerde aspect is van de spierafbraak.

HDAC-remmers (HDACI's) zijn belangrijke kandidaat-medicijnen voor farmacologische interventies; in feite oefenen zij een gunstig effect op de dystrofische spieren, maar het werkingsmechanisme van deze geneesmiddelen is nog onbekend.

Het doel van dit project is om de rol van macrofagen in spierregeneratie te begrijpen. In het bijzonder richten wij ons op het begrijpen van de wisselwerking tussen satellietcellen en macrofagen in het regenereren van de spieren. We zijn van plan om het

samenspel tussen deze celtypen in dystrofische spieren te bestuderen en hoe ze de activiteit van de HDACi ITF2357 (Givinostat) beïnvloeden.

De experimentele opzet zal gebruik maken van een muismodel waarbij de macrofagen gelijkmatig kunnen worden aan- en uitgeschakeld (CD11bDTR). We zullen CD11bDTR muizen met mdx muizen kruisen zodat we dystrofische muizen generen waarbij we macrofagen op een induceerbare manier kunnen laten verdwijnen. Vervolgens zullen we CD11bDTR-mdx muizen van verschillende leeftijden met HDACi Givinostat behandelen om in verschillende stadia van de ziekte de dystrofische rol van macrofagen in het reguleren spierregeneratie en de regulering van de activiteit van HDACi te analyseren.

Dr. Kan, LUMC

MRI van de hersenen en cognitie onderzoek in jongens met DMD, een 3-jarig vervolgonderzoek

Euro 160.100

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een ziekte die wordt gekenmerkt door progressieve spierzwakte. Isovormen van het gemuteerde dystrofine gen komen niet alleen tot expressie in spierweefsel, maar ook in de hersenen. Ongeveer 30 tot 40% van de DMD jongens tonen leerstoornissen, vooral problemen met automatisering, werkgeheugen en leesproblemen. Onlangs toonden we verschillen aan in volume grijze stof, witte stof microstructuur en cerebrale perfusie tussen 30 jongens met DMD en gezonde jongens van dezelfde leeftijd met behulp van kwantitatieve magnetische resonantie beeldvorming (MRI). De gezonde jongens scoorde beter dan jongens met DMD op neuropsychologisch onderzoek (NFE), zoals verwacht. Zowel MRI als NFE verschillen waren groter bij jongens met een mutatie van de dp140 isovorm van het dystrofine-gen. De cognitieve stoornissen in DMD wordt gedacht niet-progressief te zijn, maar de relatie tussen leeftijd en intellectueel functioneren is nog steeds twijfelachtig. In deze follow-up studie, willen we dezelfde groep DMD jongens en gezonde controles bestuderen, om te onderzoeken of de verschillen die we hebben waargenomen progressief zijn. We veronderstellen dat dystrofine mutaties resulteren in een vertraagde ontwikkeling van de hersenen, maar – in tegenstelling tot zijn rol in spiergeen progressief verlies van de hersen- en cognitieve functie veroorzaakt. We verwachten een stabiliteit of zelfs verbetering van de MRI bevindingen in vergelijking met gezonde controles te vinden gedurende een periode van drie jaar. We zullen dezelfde kwantitatieve MRI-scans en NFE uitvoeren in dezelfde cohort van patiënten met DMD en gezonde controles als in het vorige project. De veranderingen in MRI parameters en NFE scores worden vergeleken tussen deze twee studies.

Dr. Saccone, Fondazione Santa Lucia

Karakterisering van humane FAPs en de herprogrammering om therapeutische regeneratie van dystrofe spieren te verbeteren.

Euro 41.000

In spierdystrofieën wordt spierweefsel omgezet in littekenweefsel en vetweefsel. Om de progressie van de ziekte te stoppen zou een geneesmiddel tegen deze omzetting een behandelmethode kunnen zijn. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat HDCAi een positief effect op spieren van muizen heeft. In deze studie willen ze hetzelfde aantonen op spieren van DMD patiënten. Daarnaast willen ze bepaalde celtypen onderscheiden en hun rol op het

omzetten van spier- naar vetweefsel en wat er met de cellen gebeurt als ze met geneesmiddelen behandelen. Uiteindelijk is het doel een strategie te ontwikkelen om te zorgen dat spiercellen niet worden omgezet tot vet maar als spierweefsel hersteld worden ook in een vergevorderd stadium van de ziekte.