

1. Niet-invasieve beeldvorming van DMD

Thomas A. Rando, Stanford University, USA

Bedrag 250.000 euro

Duchenne spierdystrofie is een progressieve ziekte. Momenteel is er nog geen betrouwbare test om de progressie van de ziekte te meten. Deze onderzoeksgroep heeft een manier gevonden om in de spieren te kijken hoe het ziekteverloop is. Ze voegen een gen aan de spieren toe, in een muismodel, waardoor deze onder de microscoop licht geeft. Hiermee kunnen ze in de tijd kijken wat er met de spieren gebeurt. Daarnaast kunnen ze kijken hoe de spieren reageren op verschillende behandelingen, bijvoorbeeld gen-therapie of diverse geneesmiddelen.

2. AAV genoom onderhoud in dystrofe spieren tijdens AAV-U7snRNA-gemedieerde exon skipping therapie

Stéphanie LORAIN, Institut de Myologie, Parijs

Bedrag 60.000 euro

Dit lab houdt zich al jaren bezig met exon skipping via AAV vectoren. Door middel van het gebruik van AAV-U7 in preklinische modellen wordt de dystrofine hersteld en verbeterd de spierkracht.

Om een klinische trial op te zetten moeten er nog een aantal dingen worden uitgezocht.

In dit project gaan ze onderzoeken: 1) waarom de AAV vectoren verloren gaan in de dystrofe spieren

en 2) om verlies van de AAV vectoren uit de dystrofe spieren tegen te gaan. Hiervoor gaan ze zoeken naar een middel dat beschermend werkt voor de AAV vectoren.

Het uiteindelijke doel van dit project is om een langdurig effect van de AAV-U7 exon skipping te krijgen door de behandelde spieren te stabiliseren.

3. Verbetering van de 2'-O-methyl phosphorothioate geïnduceerde exon skipping voor DMD door middle van gemodificeerde chemie en/of een combinatie met toegevoegde componenten

Annemieke Aartsma-Rus, LUMC, Leiden

Bedrag: 238.212 euro

Antisense-gemedieerd exon skipping is momenteel een van de hoopgevende therapieën voor DMD. Exon skipping maakt gebruik van chemisch gemodificeerde stukjes RNA, zogenaamde antisense oligonucleotiden (AONs). Twee van deze AON chemicaliën worden momenteel getest in de late fase van klinische proeven.

Het is belangrijk dat AONs veilig, efficiënt en op de juiste plek in de spieren en het hart

worden opgenomen in plaats van lever en nieren. In dit project zullen we door middel van verschillende chemische aanpassingen aan de AONs verbeterde eigenschappen

identificeren. Verder zal de lange termijn combinatie van AONs en een goedgekeurd

geneesmiddel, dat bekend staat exon skipping verbeteren in korte termijn studies, worden getest.

4. Permanente reading frame correctie van het gemuteerde of DMD gen door middel van single-stranded DNA homologe recombinatie strategieën

George Dickson, Royal Holloway, Universiteit van London

Bedrag: 118.300 euro

Dit is een nieuwe gentherapie. Ze willen het dna van het dystrophine gen veranderen door zo een goed werkend dystrofine eiwit te krijgen in de spiercellen. De eerste testen zijn gedaan en de

methode blijkt te werken. Nu willen ze gaan kijken in menselijke spiercellen die een deletie hebben in het gebied van de exonen 48-51.

Dit kan een nieuwe gentherapie zijn voor jongens met Duchenne.

5. Fibrose onder controle proberen te krijgen voor de verbetering van spierherstel en celtherapie in DMD.

Pura Muñoz-Cánoves, Universiteit Pompeu Fabra, Spanje

Bedrag: 211.245 euro

Dit project wil diverse middelen inzetten om stamceltherapie te verbeteren. Ten eerste het tegengaan van fibrose en littekenvorming en daarnaast beter inzicht krijgen in de celbiologie van de stamcellen. Ze hopen dat het tegengaan van fibrose een positief effect heeft op spierherstellende stamcellen. Want naast dat fibrose de spiercel aantast, belemmert het ook de activiteit van de stamcellen. Dit onderzoek zal strategieën ontwikkelen om de stamcellen beter de spiercellen te laten bereiken.

6. Onderzoek naar tamoxifen en de rol van oestrogeen receptoren in een muismodel van DMD

Olivier M. DORCHIES, Universiteit van Geneve

Bedrag: 230.000 euro

Deze onderzoeksgroep heeft een jarenlange expertise in de identificatie van werkzame stoffen die de symptomen van te weinig dystrofine bestrijden, in muismodellen van DMD. Een van deze middelen is Tamoxifen. Het onderzoek zal kijken of tamoxifen spierafbraak kan voorkomen. Tamoxifen werkt in samenwerking met de oestrogeenreceptor. Inzicht in de rol van oestrogeenreceptoren in de dystrofine zieke muizen kan belangrijk zijn voor de ontwikkeling van nieuwe en veilige therapeutische mogelijkheden.

Kortom dit onderzoek moet inzicht brengen in de therapeutische mogelijkheden en werkingsmechanismen van tamoxifen. Dit is essentieel om een klinische trial met tamoxifen in DMD patiënten te kunnen starten.