



Nieuwe onderzoeks-projecten

Duchenne Parent Project selecteert en financiert de verschillende onderzoeksprojecten met zorg. Dit document beschrijft de verschillende onderzoeken die in 2012 door de wetenschappelijke adviesraad van Duchenne Parent Project goedgekeurd zijn.

Neem contact met ons op in geval van twijfel, onduidelijkheden of andere vragen. Stuur ons een email: info@duchenne.nl of bel 020-6275062



Nieuwe onderzoeks-projecten

In 2012 zijn er zeven nieuwe projecten voor financiële ondersteuning goedgekeurd door de wetenschappelijke adviesraad van het Duchenne Parent Project (Nederland).

1. Het ophelderen van de rol en therapeutische werking van myostatin/TGF- β receptoren: Cripto en ALK1 in spiercel regeneratie en DMD pathologie

Dr. W.M.H. Hoogaars, LUMC

Amount € 161.664

In DMD patiënten wordt spierweefsel omgezet in littekenweefsel en daardoor gaat de spierfunctie achteruit. Een veelbelovende behandeling is het exon skipping, die tracht de functie van dystrofine te herstellen. Om deze behandeling echt succesvol te laten zijn, zijn goede spiercellen noodzakelijk. Twee belangrijke eiwitten, myostatine en TGF- β 1, zijn betrokken bij de werking van de spier. Als de uitscheiding van deze eiwitten wordt geremd is er minder littekenvorming en worden de spiercellen beter gerepareerd. Hoe dit proces precies werkt is echter nog onbekend. Eiwitten hebben een receptor nodig om effectief te worden. Inmiddels zijn er 2 receptoren, Cripto en ALK1, bekend die myostatine en TGF- β 1 kunnen aanzetten. In deze studie willen ze gaan bekijken wat de rol van Cripto en ALK1 zijn op de spierregeneratie. Het einddoel is om door het remmen van de receptoren een betere spierregeneratie te krijgen.

2. Dystroglycan fosforilatie als therapie voor DMD

Dr. S. Winder, University of Sheffield, Engeland

Amount € 216.426

Dystrofine zit in een eiwitcomplex samen met dystroglycan. In veel spierdystrofiën is dystroglycan verdwenen uit de spier. De onderzoekers hebben reeds ontdekt hoe dystroglycan verdwijnt uit de spier. Ze willen er nu achter komen hoe ze dat proces kunnen omkeren. Ze willen diverse combinaties van eiwitten gaan gebruiken met of zonder remmers van bepaalde chemische processen in de cel om de afbraak van dystroglycan in de spier tegen te gaan. Ze testen dit eerst in de zebrafish. De effectieve combinatie zal daarna in de muis worden gebruikt. In de muis kunnen ze dan kijken naar de spieropbouw. Als dit verbetert, zou het een effectieve therapie voor DMD patiënten kunnen worden.

3. Herstel van sarcolemmal nNOS als aanvullende therapie voor DMD

Dr. J. Duncan, University of Missouri, USA

Amount € 200.000

Voor het goed functioneren van de cel is neuronale stikstof oxide synthase (nNOS) nodig. Echter in veel BMD en DMD patiënten die met exon skipping zijn behandeld is er geen nNOS meer. Herstel van nNOS in deze patiënten is dus gewenst en zou de behandeling nog effectiever maken.

In dit project willen de onderzoekers kijken of ze een eiwit kunnen toevoegen zodat nNOS terugkomt in de cel.

Indien het project succesvol is zal er een nieuwe therapie worden ontwikkeld die de de exon skipping therapie kan aanvullen om een nog betere spierfunctie te verkrijgen.

4. Correctie van duplicaties in het dystrofine gen met behulp van zinc-finger nucleases

Dr. F. Conti, University College London, Engeland

Amount € 174.692

Hoewel exon skipping een effectieve therapie voor Duchenne lijkt, zijn niet alle DMD patiënten geschikt voor exon skipping, met name duplicaties in het dystrofine gen zijn daarmee niet te behandelen. Deze studie wil een nieuwe manier van genreparatie proberen door gebruik te maken van zinc-finger nucleases (of ZFN) om duplicaties in het dystrofine gen te corrigeren. ZFN zijn enzymen die specifieke stukken uit het DNA kunnen knippen. Het doel is om specifieke ZFN te produceren die de duplicaties uit het dystrofine gen kunnen knippen en zo weer een effectief dystrofine gen te maken.

Dit zal eerst in patiëntencellen getest worden. Als dat werkt kan vervolgonderzoek gedaan worden.



5. Onderzoek naar de rol van blaasjesuitscheiding in de pathologie en behandeling van DMD in patiënten en een hondenmodel

Dr. S. Duguez, Institute Myologie, Frankrijk

Amount € 50.000

In eerdere studies was opgevallen dat er bepaalde blaasjes werden uitgescheiden in cellen waar dystrofine ontbrak. Wat ze ook hadden ontdekt was dat blaasjes bepaalde functionele eiwitten konden transporteren, naar bijvoorbeeld fibroblasten. De onderzoekers willen deze 2 dingen samenvoegen en kijken of de blaasjes de pathologie van DMD beïnvloeden, bijvoorbeeld doordat ze ontsteking en verbindweefseling bevorderen. Om de hypothese te testen zullen ze eerst gaan kijken naar de hoeveelheid blaasjes die worden uitgescheiden in gezonde personen, DMD patiënten en honden met DMD.

Vervolgens zullen ze kijken wat de rol van deze blaasjes is in het ontstekingsproces. Ook willen ze onderzoeken of de blaasjes effect hebben op de genterapiebehandeling.

De uiteindelijke doelen van de studie zijn: betere biomarkers vinden om behandelingen effectiever te krijgen, andere behandelingen ontwikkelen in het tegengaan van de vorming van fibrose en het remmen van de ontsteking in DMD en de AAV behandeling optimaliseren.

6. Het effect van verschillende soorten oefeningen bij muizen met weinig dystrophine

Dr. A. Aartsma-Rus LUMC, Netherlands

Amount € 251.219

De eerste klinische testen laten zien dat “werkend” dystrofine in de Duchenne patiënten kan worden teruggebracht. Echter de hoeveelheid is zeer laag. Maar is het genoeg? Door middel van een muismodel wordt er gekeken wat kleine hoeveelheden “werkende” dystrofine doet in de spieren van muizen, met of zonder training. Er zijn muismodellen met lage hoeveelheden dystrofine (3-47%, afhankelijk van de muis) beschikbaar. In deze modellen willen ze in meer detail kijken naar de spierfunctie na vrijwillig bewegen en gedwongen training. Ook willen ze in oudere muizen met weinig dystrophine kijken naar de hartfunctie. Dit project zou inzicht moeten geven in de hoeveelheid dystrofine die spierschade voorkomt na verschillende typen training en welke impact dit heeft op de hartfunctie.

7. Functie en regulatie van fibro-adipogenisch (bindweefsel-vet) voorlopercellen die zich in DMD spieren bevinden

Dr. C. Dechesne, Institute de Biologie de Valrose, Frankrijk

Amount € 50.000

DMD wordt omschreven als een ziekte waarbij de spieren worden omgezet in bindweefsel en vet. Door deze omzetting verliest de spier zijn functie en is herstel van de spier heel moeilijk. Echter hoe deze omzetting plaatsvindt is nog onbekend.

Onlangs zijn de voorlopers van deze bindweefsel en vetcellen ontdekt. Die heten fibro-adipogenic progenitors ofwel FAPs. Deze studie gaat over de FAP populatie in de spieren.

Hoeveel van deze cellen zijn er in gezonde spieren in vergelijking tot DMD spieren, hoe snel groeien deze cellen en hoe ontwikkelen deze cellen zich, zijn allemaal vragen die ze beantwoord willen zien.

Het doel van dit project is aanknopingspunten te vinden hoe het proces van vervetting en verbindweefseling van de spieren werkt en hoe dit beïnvloedt kan worden. Uiteindelijk hopen ze dat dit de behandeling van DMD kan bevorderen.