



Onderzoeks Archief

Duchenne Parent Project selecteert en financiert de verschillende onderzoeksprojecten met zorg. Dit document beschrijft de verschillende onderzoeken die sinds 1996 door de wetenschappelijke adviesraad van Duchenne Parent Project goedgekeurd zijn. Deze onderzoeken zijn inmiddels afgerond.

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



Combinatie van $\text{tgf-}\beta$ /myostatine remmers met exon skippen als behandeling voor dmd **Dr. W.M.H. Hoogaars - Leiden Universitair Medisch Centrum**

Exon skipping is een veelbelovende nieuwe behandeling van DMD om het genetisch defect te herstellen. Naast de spierafbraak is er ook vorming van littekenweefsel in de spiercel en vindt er verslechterde spierreparatie plaats. Deze bijkomstige symptomen zijn een extra horde in een efficiënte verbetering van de DMD spierfunctie. Het kan zijn dat deze symptomen de effectiviteit van het exon skippen beïnvloeden. Daarom willen we in deze studie testen of het onderdrukken van deze extra symptomen door middel van een extra behandeling met $\text{TGF-}\beta$ /myostatine remmers effectief is.

$\text{TGF-}\beta$ en myostatine zijn familie van de $\text{TGF-}\beta$ eiwitten en zijn geïdentificeerd als potentiële groeiremmers en zijn veelbelovende nieuwe doeleinde voor therapieën om de secundaire effecten van DMD te bestrijden. Wij denken dat een combinatie van deze therapieën met exon skipping leidt tot een krachtige behandeling voor DMD.

Kijk op de website voor een presentatie van dit onderzoek tijdens het congres op 19 september 2009 in Nijmegen.

De bijdrage van humane stamcellen tot functionele satelliet cellen **J. Morgan, Universiteit van Londen**

Zowel spierweefselstructuur-geassocieerde (satelliet-cellen) als bloedvat-geassocieerde (pericyten) cellen in de skeletspier blijken bij te dragen aan de regeneratie van spiervezels in diersystemen. Pericyten kunnen systemisch worden toegediend en om deze reden zijn zij voorgesteld als aantrekkelijke therapeutische kandidaten voor verwoestende neuromusculaire ziekten, terwijl de satelliet cellen niet in staat zijn om uit de circulatie in de skeletspier binnen te dringen en bij te dragen tot spierregeneratie. Ondanks deze beperkingen, beschikken de donormuis satelliet cellen over de belangrijke eigenschap voor de reconstructie van de satelliet cel voorraad tot functionele stamcellen, maar het is niet duidelijk of pericyten ook in staat zijn om dit te doen. Dit heeft fundamentele implicaties voor het begrijpen van de rol die pericyten zou kunnen hebben bij de behandeling van neuromusculaire ziekten. In deze studie zal het vermogen van de menselijke satelliet cellen en pericyte-afgeleide cellen om het satelliet cel compartiment te reconstrueren worden vergeleken, met behulp van een muis-model van Duchenne spierdystrofie (DMD). De leveringsroute, groei factoren, en gast- spier omgevingsfactoren die mogelijk het vermogen vergroten van het omzetten van pericyten tot functionele satelliet cellen zal worden bestudeerd.

De rol van $\text{tgf-}\beta$ in de regulatie van fibrose in spierdystrofien **Thomas Rando, Stanford University USA**

Spierdystrofieën worden gekenmerkt door een verlies van spiervezels en een vervanging van de spier door vet- en vezelig bindweefsel. De ontwikkeling van deze zogenaamde fibrose is een belangrijk kenmerk van de ziekte en kan een beperking opleveren voor de effectiviteit van cel- en genterapie therapieën. Daarom is er veel belangstelling voor het begrijpen van de mechanismen van de vorming van fibrose en het ontwikkelen van therapieën om fibrose te voorkomen of zelfs weer spierweefsel te maken.

In deze studie zal worden gekeken welke cellen er betrokken zijn bij spier tot bindweefsel omzetting en welke signaleringsroute. Dergelijke kennis zal direct kunnen bijdragen aan een therapeutische benadering voor de ontwikkeling van fibrose in dystrofische spier.

Slikproblemen bij jongens met Duchenne spierziekte **Imelda de Groot - Radboud Universiteit Nijmegen**

Slikproblemen worden vaak beschreven bij jongens met Duchenne, hoewel de jongens zelf niet altijd klachten hoeven te hebben. Zowel spierzwakte als de positie van het hoofd blijken een rol te spelen en zijn de belangrijkste bronnen om het probleem aan te pakken. Waarschijnlijk blijkt ook de consistentie van het voedsel een rol te spelen.

Door het slikgedrag van jongens met DMD te bestuderen kan er een advies af worden gegeven voor het



ideale slikgedrag. We zullen een studie doen met een multidisciplinair onderzoeksteam. Jongens/mannen met DMD van 5 tot 30 jaar zullen worden gevraagd mee te doen. Er zal een X-ray video worden gemaakt na het slikken van fluorescerend voedsel. Er zullen verschillende consistenties voedsel worden gebruikt en het hoofd zal in diverse standen worden gezet. Spierkracht van de tong, bijtkracht, hoofdbalans en mondopening zullen ook worden gemeten. Daarnaast zal er nog een vragenlijst over slikproblemen worden afgenomen.

Het doel is om de factoren te bepalen die een rol spelen bij slikken om zo tot een nieuwe doeltreffende behandeling te komen.

Kijk op de website voor een presentatie van dit onderzoek tijdens het congres op 19 september 2009 in Nijmegen.

Lopen met de "spring swing" orthese, een dynamische orthese Imelda de Groot - Radboud Universiteit Nijmegen

Het lopen bij jongens met Duchenne spierdystrofie verslechtert langzaam. Compensatie als gevolg van afname van de spierkracht leidt tot tenenlopen. Dit tenenlopen zorgt ervoor dat er enkelcontracturen ontstaan (verkorting van de achillespees) waardoor de voet moeilijker op de grond komt en doorzwaait. Door een orthese te gebruiken die het tenenlopen ontziet en de voet in de zwaafase duwt, zal het lopen makkelijker gaan. Deze studie wil het effect van de Spring Swing Orthese tijdens het lopen bestuderen door middel van 3-D analyse in een bewegingslaboratorium. Als de Spring Swing orthese zijn belofte waarmaakt en de jongens zullen minder moe van het lopen zijn als ze hem gebruiken, zal dit de loopfase kunnen verlengen.

Optimalisatie van (langdurig) systemische levering en opname van antisense oligonucleotiden en conjugaten in verschillende dmd muismodellen A. Aartsma, LUMC Leiden

Antisense gemedieerde exon skipping is een veelbelovende therapeutische aanpak voor Duchenne spierdystrofie. Na een succesvolle eerste klinische studie gebaseerd op lokale toediening van antisense oligonucleotiden (AONs), zal deze nieuwe studie zich vooral richten op het optimaliseren van toediening van AONs aan het gehele lichaam.

Eerder is in het MDX muismodel de dosis en termijn om exon skipping toe te passen voor het gehele lichaam vastgesteld.

In dit project wordt eerst het effect van langdurige behandeling van AON in muizen bekeken en de mogelijke toxische effecten voor de nieren en lever. Daarnaast zal worden gekeken wat nodig is voor een betere spier-opname. Ten tweede, omdat de meerderheid van de Duchenne patiënten wordt behandeld met corticosteroïden worden de gevolgen van de twee meest gebruikte steroïden (prednison en dezaflacort) op AON opname en exon skipping efficiëntie getest op van de patiënt afkomstige celculturen en in muismodellen.

Verbeteren van aerobische capaciteit en verwijderen van vrije radicalen in duchenne muscular dystrophy Dominic J. Wells- Imperial College London, Engeland

Dystrofine spieren hebben problemen met hun energiehuishouden en er is sprake van oxidatieve schade. Een belangrijke regulator van de energiebalans in de cel is een eiwit genaamd AMPK. Activatie van AMPK leidt tot een aantal effecten waaronder verandering in spierenergiegebruik, toename van energieproductie en afname van oxidatieve schade. Wij zullen testen of twee activatoren van AMPK in het mdx muis model zullen voorkomen dat de spier progressief afbreekt.

Als we zien dat het werkt in de muis kan het redelijk snel in een klinische test worden gebruikt omdat een van de middelen al staat geregistreerd voor het gebruik bij diabetes patiënten. Deze behandeling zal indien succesvol een extra behandelingsmethode voor patiënten met DMD zijn.



Het verbeteren van de 'splice' correctie voor dmd door middel van 'nuclear targeting' van de 'splice-switching oligonucleotiden'

Professor E. Smith, Karolinska Institute, Zweden

Een van de meest veelbelovende therapeutische behandelingen voor DMD is het gebruik van kleine moleculen die aangetaste spiercellen kunnen bereiken om daar het ontbrekende dystrofine eiwit te repareren dat nodig is voor goede spierfunctie.

De kleine moleculen moeten worden opgenomen door de cel en naar de kern worden gebracht. Als het in de kern is kan het daar het RNA repareren, zodat er eiwit kan worden geproduceerd. Hoewel dit eiwit functioneel is, is het wel korter dan het normale eiwit.

Het doel van dit onderzoek is het verbeteren van efficiëntie van de kleine moleculen. Indien de kleine moleculen beter in de celkern komen, zal er een betere correctie waarde zijn en dus meer gecorrigeerd eiwit. Dit zal dus betere spiercellen tot gevolg hebben.

Geen gebruik is misbruik: wat kunnen we winnen in functionaliteit met trainingen?

Dr. I.J.M. de Groot, St. Radboud UMC, Nijmegen

"Gebruik 't of verlies 't" is een zeer bekend fenomeen en is op een bepaalde manier ook toepasbaar op jongens met DMD. Mede dankzij de toenemende moeite die het kost om een taak uit te voeren als wel hulpmiddelen die aan de ene kant behulpzaam zijn voor fysieke inspanning maar daarnaast ook beperkend zijn in andere activiteiten doen de jongens waarschijnlijk minder dan waartoe ze in staat zijn. In andere woorden is er een discrepantie tussen hun capaciteiten en hun handelen. De vraag is: kunnen we de fysieke activiteiten verlengen door specifieke oefeningen? In dit onderzoek in de diverse stadia van DMD zullen de jongens actief trainen om te kijken of hun fysieke activiteiten toenemen.

Cel therapie voor duchenne spierdystrofie

Dr. M.A.F.V. Goncalves, LUMC, Leiden

Het is tot nu toe niet mogelijk om het dystrofine gen in het gehele lichaam te herstellen. Om dat voor elkaar te krijgen zou het herstelproces bijvoorbeeld via de bloedbaan moeten lopen. In dit project willen de onderzoekers bloedstamcellen genetisch modifieren, zodat als deze worden omgezet in monocyt en macrofagen, die kunnen samensmelten met spiercellen. De samengesmolten cellen moeten dan het dystrofine gen kunnen herstellen. Als eerste test zullen deze proeven in een muismodel worden uitgevoerd. Indien deze proeven succesvol zijn is een eerste stap richting een nieuwe therapie gezet.

Anti-fibrotische effecten van groene thee polyphenolen en pentoxifylline op dystrofine spieren

Prof. dr. U.T. Ruegg, Universiteit van Geneve, Zwitserland

Diverse componenten in groene thee hebben een positief effect op de spieren van mdx muizen. Een van de oorzaken van het afbreken van de spiercellen bij DMD is de abnormale activatie van het fibrotische proces. Er wordt hard gezocht naar middelen om deze abnormale activatie te remmen. Doel van dit onderzoek is de rol van de stoffen van groene thee op de remming van het fibrotische proces.

Integratie van twee veelbelovende therapeutische benaderingen voor dmd: antisense oligonucleotide gemedieerde gen correctie en myostatine remming

Dr. P.A.C. 't Hoen, LUMC, Leiden

Twee van de meest veelbelovende strategieën om Duchenne patiënten in de toekomst te kunnen behandelen zijn gen correctie door middel van exon skippen en het remmen van myostatine. In het eerste geval wordt de oorzaak van de ziekte aangepakt terwijl in het tweede geval de symptomen van de ziekte worden bestreden. Aangezien myostatine de aanmaak van nieuwe spiervezels remt, kun je door myostatine te remmen de aanmaak en groei van spiervezels stimuleren. In het huidige project zal worden onderzocht of het combineren van beide therapieën een beter resultaat geeft dan de therapieën afzonderlijk. Dit zal gebeuren in muismodellen voor de ziekte van Duchenne.



Reparatie leesframe (inclusief aanschaf apparatuur)
Dr Judith van Deutekom, LUMC Nederland

Veel onderzoek wordt gedaan naar de mogelijkheid het kapotte gen in iedere cel te vervangen, maar dit onderzoek is erop gericht om het defect te repareren (de eindjes van aan elkaar te knopen) waardoor een verkorte versie van het eiwit (dystrofine) aangemaakt kan worden. De eerste resultaten zijn veelbelovend voor de uiteindelijke toepassing in verschillende gentherapie-projecten.

Histopathologie van duchenne
Dr Eric Hoffman University of Pittsburgh, USA.

Gentherapie middels herpes simplex virus
Dr J Huard University of Pittsburgh, USA, in samenwerking met Dr J. van Deutekom.

Transplantatie van donormyoblasten
Prof Dr M. Grounds Perth Australië.

Immunologische aspecten van gentherapie
Dr Stephan Kochanek Keulen.

Onderzoek naar het effect van een groot aantal geneesmiddelen op muizen met duchenne spierdystrofie
Dr Hudecki & Dr Granchelli University of Buffalo U.S.A.

Vervanging van dystrofine door utrofine, de foetale vorm van dystrofine
Dr Khurana Glostrup Hospital, Denemarken.

Eric Knauff Amsterdam, Nederland
Onderzoeksstage aan het Royal Imperial College in Londen.

