

Projecten DPP NL 2017



1. Graham Hall, Universiteit van Perth, Australië, De ontwikkeling van klinische voorspellers voor het verloop van neuromusculaire aandoeningen. 185.022 Euro.

De achteruitgang van de sterkte van ademhalingsspieren in jongens met Duchenne zorgt voor slechtere ademhaling waardoor eerder hypoventilatie kan ontstaan. Als dit niet vroegtijdig wordt herkend en behandeld kan het leiden tot ademhalingsfalen.

Hypoventilatie kan effectief worden behandeld met niet-invasieve beademing en verbetert de overleving en kwaliteit van leven aanzienlijk. Symptomen van hypoventilatie zijn moeilijk te herkennen en als ze ontdekt worden, kan er reeds onomkeerbare schade aanwezig zijn.

Het doel van dit onderzoek is manieren te vinden, die het begin van hypoventilatie nauwkeurig voorspellen. Een tweede doel is om het natuurlijk beloop van luchtwegaandoeningen bij deze patiënten te beschrijven.

Het plan is om de longfunctie, klinische symptomen, kwaliteit van leven en slaapstadia te meten om de voortgang van de ziekte over een periode van 1 jaar bij kinderen en jongeren met Duchenne Spierdystrofie te karakteriseren en volgen. De uitkomst van dit project kan parameters aanleveren die later van belang kunnen zijn in klinische studies.

2. Kaat Desloovere, Katholieke Universiteit van Leuven, België, Een nieuwe manier om een set uitkomstmaten en biomarkers te verkrijgen voor patiëntgericht behandeling van Duchenne. 248.100 Euro.

Iedereen weet dat bij jongens met Duchenne het loopvermogen afneemt en de spierkracht verandert waardoor ook hun houding verandert. Er zijn echter geen gecombineerde studies die al deze dingen tezamen bekijken. Dergelijke geïntegreerde studies zijn echter essentieel voor het begrijpen van de onderliggende mechanismen.

In dit project willen de onderzoekers een geïntegreerd evaluatieplatform voor bewegingspatronen en onderliggend spieraafbraak ontwikkelen. Om afwijkende looppatronen en spierversoringen volledig te kunnen beschrijven tijdens de motorische ontwikkeling, zullen kinderen van verschillende leeftijden langdurig worden onderzocht. Er zal een uitgebreide tredanalyse plaatsvinden gekoppeld aan de genetische data.

De hoop is om door dit onderzoek nieuwe inzichten te krijgen en nieuwe biomarkers te ontdekken.

3. Manuel Gonvalces, LUMC Leiden, "Hit-and-run" DMD gen correctie middels adenoviral capsid display. 240.000 Euro.

Genoom editing is een veelbelovende methode om erfelijke ziektes te behandelen. Echter voordat het als therapie werkzaam is, zijn er nog wel een aantal hobbels te nemen.

Een van de belangrijkste is een goede, veilige manier om het complex dat het genoom moet

knippen en plakken in de cel te krijgen.

Het doel van deze studie is dan ook om een toolbox te ontwikkelen om het juiste materiaal op een veilige manier op de juiste plek in de cel te krijgen.

4. Roger Stromberg, Karolinska Instituut, Zweden, Oligonucleotide nano-constructen voor een verbeterde behandeling van Duchenne. 194.200 Euro.

Splice-switching oligonucleotides (SSO's) hebben een versnelde goedkeuring van de FDA gekregen in de VS voor de behandeling van Duchenne-spierdystrofie (DMD), maar de werkzaamheid is beperkt en bijwerkingen zijn gemeld. Een van de belangrijke beperkingen van therapeutische SSO's is, dat het moeilijk is de SSO op de juiste plek in de cel te krijgen. In dit project, wat een samenwerking is tussen LUMC en Karolinska, willen ze nieuwe SSO-constructen maken die hopelijk beter werken. Men gaat zich richten op een betere opname in de cel, weefselgerichter en dat de SSO beter in de kern van de cel terechtkomt. Om te kijken of het ook echt werkt zijn er diverse methodes in het LUMC beschikbaar. Het belangrijkste doel is dat er effectievere genetische therapie ontstaat.

5. Sam Geuens, Katholieke Universiteit van Leuven, België, Identiteitsontwikkeling bij adolescente jongens met Duchenne: een klinisch relevante maar vergeten onderwerp in de overgang naar volwassenheid. 104.000 Euro.

De levensverwachting van jongens met Duchenne is in de afgelopen decennia toegenomen. Hierdoor moeten ze zich ondanks hun handicap staande houden in de maatschappij. Psychiatrische en gedragsproblemen worden dan ook vaker gediagnosticeerd bij deze jongens in vergelijking met hun gezonde leeftijdsgenoten. Identiteitsvorming is een cruciale ontwikkelingstaak in de overgang van een kind naar een onafhankelijke, verantwoordelijke volwassene. De onderzoekers vermoeden dat deze ontwikkelingstaak moeilijker is voor jongeren en jonge volwassenen met een lichamelijke beperking, zoals DMD. Door middel van een longitudinaal onderzoeksproject wordt de ontwikkeling van identiteit van jonge volwassenen met Duchenne, vergeleken met gezonde leeftijdsgenoten en vergeleken met een groep leeftijdsgenoten met een niet-zichtbare chronische ziekte. Ten tweede zal gekeken worden of het gedrag van de ouders ook invloed heeft op de identiteitsvorming. Ten slotte wordt de impact van identiteitsvorming en psychosociale uitkomsten (bijvoorbeeld gevoelens van depressie en angst en kwaliteit van leven) gemeten. Door deze onderzoeksvragen aan te pakken, hopen de onderzoekers bij te dragen aan de kennis over identiteitsontwikkeling bij jongeren met een chronische ziekte. Daarnaast kan er voor de toekomst een preventieplan worden ontwikkeld.

6. Federica Montanaro, The Dubowitz Neuromuscular Centre, Londen, Engeland, Dystrofine gen-therapie om het hart te beschermen bij jongens met Duchenne Spierdystrofie. 250.000 Euro.

Voor de spieren van het hart is waarschijnlijk een andere genterapie methode nodig dan voor de spiercellen. De onderzoekers van dit project denken dat een verstoring van de interactie van dystrofine met caveolaire eiwitten een sleutelrol speelt bij hartstoornissen in Duchenne Spierdystrofie (DMD). Namelijk de interactie tussen de caveolaire domeinen van

dystrofine ontbreken in micro-dystrofine. Dit zou het vermogen van micro-dystrofine gentherapie om hartaandoeningen te redden, kunnen beperken.

Het primaire doel van dit project is om domeinen in het dystrofine-gen te identificeren die essentieel zijn voor de hartfunctie, zodat optimale gencorrectiestrategieën kunnen worden ontwikkeld om DMD-patiënten effectief te beschermen tegen hartfalen. De onderzoekers zullen zowel diermodellen als patiënt-afgeleide hartcellen gebruiken voor hun onderzoek.

De onderzoekers hopen na voltooiing van deze studies een nieuwe directe moleculaire link tussen dystrofine en hartstoornissen in DMD te hebben geïdentificeerd, die zal leiden tot hartbescherming voor DMD-patiënten.