

Projecten DPP NL 2018



**1. Dominic Wells, Royal College London, Verenigd Koninkrijk.
Aanpassingen in het dieet ter verbetering van Duchenne spierdystrofie.
€ 90.142**

Doordat bij Duchenne spierdystrofie de spiercellen beschadigd raken, ontstaan er ontstekingen. Corticosteroïden, zoals prednison en deflazacort, verminderen de ontsteking. Dit gaat echter gepaard met (soms ernstige) bijwerkingen. Mogelijk zijn er andere manieren om deze ontstekingen aan te pakken.

Er zijn verschillende wegen waardoor de spierschade tot ontstekingsreacties leidt. Eén daarvan is de zogenaamde 'NLRP3 inflammasoom' route. In dit onderzoek zal getest worden of het mogelijk is met (simpele) veranderingen in het eetpatroon, via deze route de ontstekingsreacties te verminderen.

Het type dieet dat iemand volgt, heeft effect op welke brandstoffen gebruikt worden door het lichaam om energie te produceren. Door een vetrijk en koolhydraatarm dieet of toevoeging van bepaalde vetten aan het eten, kan ervoor gezorgd worden dat het lichaam zogenaamde 'ketonlichamen' als brandstof gaat gebruiken. Deze ketonlichamen hebben een effect op de NLRP3 inflammasomen.

In dit onderzoek zal gekeken worden of dan wel een vetrijk/koolhydraatarm dieet, dan wel de toevoeging van bepaalde vetten aan het dieet, in een diemodel voor Duchenne tot een vermindering van de ontsteking en verbetering van de spierfunctie leidt.

**2./3. Maaike van Putten, Leids Universitair Medisch Centrum, Nederland en
Olivier Dorchies, University van Genève, Zwitserland. Preklinisch
onderzoek naar vertakte ketenaminozuren ter ondersteuning van
eiwitmetabolisme in de vroege fase van spierdystrofie: een
consortiumbenadering. € 123.102**

Doordat er in Duchenne constant spierschade ontstaat, moeten de spieren zich ook constant herstellen, waardoor ze meer energie verbruiken. Mochten er niet genoeg voedingsstoffen aanwezig zijn, zou dit mogelijk bij kunnen dragen aan het ziekteverloop.

Door het gebruik van voedingssupplementen naast het gewone, gezonde, voedsel kan aan de extra energiebehoefte voldaan worden. Ondanks dat voedingssupplementen door veel patiënten zonder recept gebruikt worden, is er weinig bekend over of dit ook een gunstig is voor het ziekteverloop. Het zou namelijk ook zo kunnen zijn dat ze helemaal niet werken of zelfs dat ze er voor zorgen dat andere medicijnen die door Duchenne patiënten gebruikt worden, minder werkzaam zijn.

Er zal onderzocht worden of een bepaald voedingssupplement ('vertakte ketenaminozuren') een gunstig effect heeft in een diermodel en of het geen negatief effect op de werking van prednison heeft.

4./5. Annemaria De Luca, Universiteit van Bari, Italië en Martha Fiorotto, Baylor College of Medicine, Verenigde Staten. Een consortiumbenadering voor risico-minimaliserend preklinisch onderzoek naar de werkzaamheid van voedingssupplementen bij spierdystrofie: L-citrulline ter ondersteuning van het eiwitmetabolisme in de vroege necrotische fase van de ziekte. € 124.128

De spierschade in Duchenne leidt er toe dat er constant nieuwe spiercellen gevormd moeten worden. Dit zorgt ervoor dat de energiebehoefte van de spieren verhoogd is. Als deze extra energiebehoefte niet gehaald wordt, kan dit mogelijk het ziekteproces versnellen.

Allerlei voedingssupplementen worden, vaak zonder doktersvoorschrift, gebruikt door Duchenne-patiënten. Deze supplementen zouden ervoor kunnen zorgen dat er aan de extra energiebehoefte voldaan wordt. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat ze niets doen of zelfs een negatief effect hebben op vaak gebruikte, voorgeschreven medicijnen.

In dit onderzoek zal gekeken worden of het voedingssupplement L-citrulline tot een vermindering van de spierschade en verbetering van de spierfunctie leidt in Duchenne-muizen. Ook zal getest worden of het de werking van prednison beïnvloedt.

6. Gordon Lynch, Universiteit van Melbourne, Australië. Onderzoek naar een op sulforafaan gebaseerde voedingstof om de verstoorde werking van het maagdarmstelsel in Duchenne spierdystrofie te verlichten. € 99.744

Duchenne patiënten hebben vaak ook problemen met hun maag en darmen, onder andere door ontstekingen. Veel patiënten gebruiken voedingssupplementen in de hoop dat dit de klachten vermindert, hoewel niet aangetoond is dat deze daadwerkelijk helpen.

Er zijn aanwijzingen dat het supplement sulforafaan (dat onder andere in bepaalde groentes zit), ontstekingsremmende effecten heeft in de spieren van een Duchenne diermodel. Doel van dit onderzoek is om te kijken of sulforafaan in dit model ook tot vermindering van de verstoorde werking van het maagdarmstelsel kan leiden.

7. Zoe Davidson, Monash Universiteit, Australië. Een 'zwaarwegend' probleem: de aanpak van obesitas in Duchenne spierdystrofie. € 93.325

Veel Duchenne patiënten hebben last van obesitas wat allerlei gevolgen heeft, zowel op lichamelijk, mentaal en sociaal gebied. Het is voor Duchenne patiënten echter extra moeilijk om een gezond gewicht te behouden. Daarom is het belangrijk om al van jongs af aan goed op het dieet en het gewicht te letten.

Een verbetering van de inzichten wat de achterliggende oorzaken en de invloed van obesitas in Duchenne patiënten zijn, kan helpen om betere dieetadviezen te geven.

Ook zullen deze adviezen besproken worden met de patiënten en hun ouders zelf, zodat ze ook in de praktijk bruikbaar zullen zijn.

8. Martha Fiorotto, Baylor College of Medicine, Verenigde Staten. Eiwitbehoefte ter ondersteuning van de groei van dystrofische spieren. € 103.486

De spieren van Duchenne patiënten hebben een verhoogde energiebehoefte door dat ze zich constant moeten repareren. Met name eiwitten zijn een belangrijke voedingsbron voor spieren. Veel vet kan er juist toe leiden dat de spieren vervetten en daardoor minder goed werken. Er is echter weinig bekend hoe groot de hoeveelheid eiwitten in het dieet zou moeten zijn om zo goed mogelijk aan de eiwitbehoefte van de spieren te voldoen.

In muismodellen zal onderzocht worden hoeveel eiwit de spieren verbruiken en of een verhoging van de hoeveelheid eiwitten in het dieet gunstig is, bijvoorbeeld dat het leidt tot een verbetering van het spierherstel of vermindering van de spierafbraak.

9. Fast Track: Andrea Farini, Universiteit van Milaan, Italië. Karakterisering van darmontsteking en rijkdom aan micro-organismen in mdx-muizen om het ziektebeeld van DMD aan te passen. € 24.820

In onze maag en darmen leven een hele hoop micro-organismen, zoals bacteriën (de darmflora of microbiota). Deze darmflora is onder andere belangrijk voor de vertering van voedsel en ons immuunsysteem. Het gebrek aan dystrofine heeft ook effecten in de darmen, waardoor de darmflora verstoord wordt wat kan leiden tot ontstekingsreacties tegen deze micro-organismen. Veel Duchenne patiënten hebben darmproblemen, zoals verstoringen in de bewegingen van de darmen en opstopping. In dit project zal in een muismodel voor Duchenne de darmflora en ontsteking in de darmen in kaart gebracht, wat zou kunnen helpen om het ziekteverloop positief te beïnvloeden.

10. Fast Track: Fabio Iannotti, Instituut Biomoleculaire Chemie, Pozzuoli, Italië. Een pilot onderzoek naar de interactie tussen darmflora en endocannabinoïden in Duchenne spierdystrofie. € 25.000

Ons lichaam maakt ook zelf cannabinoïden aan en heeft een eigen systeem om de effecten hiervan te reguleren (het zogenaamde 'endocannabinoïde systeem'). In eerder onderzoek heeft de groep van Fabio Iannotti aangetoond dat het remmen van dit systeem positieve effecten op de spieren kan hebben en in een muismodel voor Duchenne de ziekteprogressie remde. Daarnaast is het bekend dat de samenstelling van onze darmflora (micro-organismen, bijvoorbeeld bacteriën, die in onze darmen leven) invloed heeft op onze spieren. Corticosteroïden (prednison/deflazacort) hebben ook effecten op de darmflora. Dit kan op de lange termijn negatieve gevolgen voor onze darmen hebben. In dit onderzoek zal in een muismodel voor DMD gekeken worden naar de relatie tussen de darmflora en het endocannabinoïde systeem. Deze kennis is mogelijk nuttig om het ziekteverloop in Duchenne te verbeteren en de bijwerkingen van corticosteroïden te verminderen.