

# Projecten DPP NL 2019



## 1. Dr David P. Burns, University College Cork, Ierland

*Breathe DMD: Verbeterde ademhalingsfunctie na cycli van therapeutisch verminderde zuurstof toevoer in Duchenne spierdystrofie*

Veel Duchenne patiënten overlijden door ademhalingsproblemen. Onderzoek van de groep van David Burns (University College Cork, Ierland) in Duchenne muismodellen naar sensorische en motorische controle van de ademhalingsfunctie heeft verschillende onderliggende factoren aangetoond. Hierbij werd ook gezien dat in het zenuwstelsel veranderingen plaatsvinden om te compenseren voor de verminderde functie van de middenrifspieren. Dit geeft aanknopingspunten voor mogelijke therapieën.

In dit onderzoek gaan ze in Duchenne-muizen onderzoeken of het tijdelijk verlagen van de zuurstoftoevoer in combinatie met prednison (corticosteroid) tot behoud of verbetering van de ademhalingsfunctie leidt.

## 2./3. Prof dr Liesbeth de Waele, Universiteit van Leuven, België

**Dr Erik H. Niks, Leids Universitair Medisch Centrum**

*Corticosteroïde behandeling bij Duchenne spierdystrofie: het effect van een afwisselend prednison versus dagelijks deflazacort gebruik op de structuur en functie van het brein, gedrag en de voorkeur van patiënten bij de balans tussen de baten en de risico's*

Momenteel zijn corticosteroiden de voornaamste behandeling voor Duchenne. In Nederland worden de meeste jongens behandeld met prednison volgens het 10 dagen wel 10 dagen niet ('10 days on-10 days off') schema, terwijl in België de meeste jongens continu (dagelijks) deflazacort gebruiken. Hoewel er geen systematische studies gedaan zijn, zijn er aanwijzingen dat door het gebruik van deflazacort de loopfase en motorische functie langer behouden blijft. Er is echter weinig bekend over de mogelijke bijwerkingen op onder andere de botten en de groei, maar ook op het brein (structuur, functie en gedrag).

Deze studie is een samenwerking tussen de universiteit van Leuven en het Leids universitair medisch centrum. Hierdoor kan in twee verschillende patiëntengroepen het effect van de verschillende types corticosteroiden (afwisselend gebruik van prednison versus dagelijks deflazacort) op het brein is. Voor het onderzoeken van de hersenstructuur en functie zal MRI gebruikt worden en cognitie en gedrag zal bepaald worden ahv neuropsychologisch onderzoek. Daarnaast worden patiëntendossiers worden gebruikt om de groei en de botgezondheid in kaart te brengen. Ook zal een dmv een vragenlijst de voorkeuren van de patiënt en zijn familie onderzocht worden.

#### **4. Nathalie Doorenweerd, Leids Universitair Medisch Centrum**

##### *Beeldvorming van de hersenen en cognitie bij volwassen Duchenne patiënten*

Dystrofine komt naast de spieren ook in de hersen tot expressie. Dit leidt in ongeveer 40% van de patiënten tot leerproblemen, met name bij automatische processen, lezen en in het werkgeheugen.

Eerder MRI onderzoek heeft aangetoond dat er verschillen zijn in de hersenstructuur tussen Duchenne patiënten en gezonde controles. Ook werden lagere neuropsychologische scores gevonden. Daarnaast suggereren voorlopige onderzoeksresultaten dat de afname in breingrootte, die plaatsvindt bij veroudering, sneller gaat in Duchenne patiënten. Momenteel wordt echter aangenomen dat bij Duchenne de verminderde hersenfunctie niet toeneemt tijdens het ouder worden.

Aangezien kennis over de relatie tussen leeftijd, hersenfunctie en MRI-beeldvorming ontbreekt, zal onderzocht worden wat het effect van leeftijd op neuropsychologische en MRI veranderingen bij volwassen Duchenne patiënten is. Dit is in een eerdere studie in jongere Duchenne patiënten (gemiddelde leeftijd ~13 jaar) onderzocht. Door dit op dezelfde manier te onderzoeken in volwassen patiënten kunnen de resultaten vergeleken worden. Ook zullen deze vergeleken worden met bestaande data van gezonde controlepersonen.

#### **5. Prof dr Roger Strömberg, Karolinska Institutet, Zweden**

##### *Exon skip therapie gericht op het hart voor Duchenne spierdystrofie*

Belangrijke factoren die de werkzaamheid van exon skippen met behulp van antisense oligonucleotiden (AONs; voor uitleg over exon skippen zie het overzicht van Duchenne-onderzoek op <https://duchenne.nl/onderzoeksprojecten/>) beperken zijn de slechte bereikbaarheid van de spieren en de verspreiding van de AONs naar andere delen van het lichaam dan de spieren. In hun huidige onderzoek (gefinancierd door het DPP) onderzoekt de groep van Roger Strömberg welke chemische modificaties van AONs (conjugatie met eiwitten die ervoor zorgen dat de AONs beter bij de spieren en in de spiercellen terecht komen) tot efficiëntere exon skipping leiden. In dit vervolgonderzoek willen ze de meest veelbelovende combinaties verder onderzoeken, met name door deze te combineren met modificaties (of andere strategieën) die tot een verbeterde opname door de hartcellen kunnen leiden. Dit onderzoek zal uitgevoerd worden in samenwerking met de groep van Prof dr Annemieke Aartsma-Rus van het Leids universitair medisch centrum, die veel ervaring heeft met onderzoek naar exon skip therapieën en de beschikking heeft over verschillende cel -en muismodellen voor Duchenne.

#### **6. Dr Maaïke van Putten, Leids Universitair Medisch Centrum**

##### *Onderzoek naar het effect van prednison en exon skippen op het gedrag en de breinpathologie in Duchenne muismodellen*

Naast de vorm van het dystrofine eiwit die in de spieren voorkomt, zijn er ook andere dystrofine eiwitten die in andere weefsel voorkomen. Bij Duchenne patiënten leidt het ontbreken van de breinspecifieke vorm vaak tot gedrags-

en leerproblemen en een laag IQ. Er zijn aanwijzingen dat in patiënten de ernst hiervan gerelateerd is aan welke eiwitvormen (bv Dp427 en Dp140) die normaliter in de hersenen aanwezig zijn, precies ontbreken. Echter worden in zowel muizen waarin enkel Dp427 als in muizen waarin Dp427 en Dp140 ontbreken vergelijkbare hersen- en gedragsafwijkingen gezien. Het is niet bekend wat de oorzaak is van dit verschil tussen mensen en muizen. Een mogelijkheid is dat het gebruik van corticosteroïden, waarvan bekend is dat ze een negatief effect op gedrag/cognitie hebben, een rol speelt.

In dit onderzoek zal in muismodellen die enkel Dp427 dan wel Dp427 en Dp140 missen gekeken worden wat het effect van prednison op de hersenstructuur en functie is. Daarnaast zal onderzocht worden wat het effect van prednison op exon skippen specifiek gericht op het behandelen van de breinpathologie, is.

**7. Prof Dr Miranda Grounds, University of Western Australia, Australië**  
*Neurodegeneratie in het Duchenne ratten*

Het Duchenne muismodel dat voor veel studies gebruikt wordt, vertoond, in tegenstelling tot Duchenne patiënten, mildere symptomen en een minder progressief ziekteverloop. Het ratmodel is ernstiger aangedaan, waardoor het mogelijk een beter ziektemodel is. Spieraafbraak zorgt ook voor schade aan de spier-zenuw verbindingen. In dit onderzoek zal gekeken worden of dit vervolgens ook leidt tot schade aan de spierzenuwen (afbraak van spierzenuwen en verminderde functie).

**8. Dr Francesco Saverio Tedesco, University College London, Verenigd Koninkrijk**

*In vivo modellering van Duchenne spierdystrofie met behulp van kunstmatige spieren gemaakt uit patiënt specifieke, stamcellen voor therapieontwikkeling*

In eerste instantie zullen modellen die kunstmatige spieren gegenereerd uit stamcellen van een Duchenne patiënt en een gezonde controle bevatten, gemaakt en geanalyseerd worden. Vervolgens zullen deze kunstmatige spieren in muizen geïmplementeerd worden om een muismodel te maken waarin de rol van verschillende celtypes in de vorming van bindweefsel onderzocht kan worden.

**9. Prof dr Francesca Grassi, Sapienza University, Italië**

*KCa3.1-kanalen als potentieel therapeutisch doelwit voor Duchenne*

Macrofagen (cellen die o.a. celafval en bacteriën opnemen) en bindweefselcellen spelen een rol in het ontstaan van spierschade bij Duchenne. Er zijn meerdere factoren die de werking van deze cellen beïnvloeden, waaronder zogenaamde calcium-geactiveerde kaliumkanalen 'KCa3.1'. In dit onderzoek zal in een Duchenne muismodel gekeken worden of het blokkeren van deze KCA3.1 spiercellen kan beschermen tegen spierschade. Dit zou een mogelijke therapeutische strategie voor de behandeling van Duchenne kunnen zijn.

**10. Dr Immelda de Groot, Radboud Universitair Medisch Centrum  
Dr Ulla Werlauff, National Rehabilitation Centre for Neuromuscular  
Diseases, Denemarken**

*Workshop over zitten bij neuromusculaire ziekten*

Kinderen en volwassenen met neuromusculaire aandoeningen brengen een groot deel van de dag zittend door. Daarom is een goede zitpositie van belang om onder andere pijn te voorkomen. De richtlijnen hoe de zitpositie te beoordelen en eventueel benodigde aanpassingen/hulpmiddelen om deze te verbeteren, verschillen per land. Tijdens deze workshop hebben zorgverleners uit verschillende West-Europese landen hun visie over en ervaringen met zitposities en eventuele aanpassingen hieraan, besproken. Het doel was om tot een consensus te komen hoe de zitpositie te monitoren en mogelijke oplossingen mocht deze aangepast dienen te worden,. Dit is de eerste stap naar het ontwikkelen van internationale richtlijnen.

**11. Dr Dwi Kemaladewi en JiaQi Cheng Zhang, UPMC Children's Hospital of  
Pittsburgh, Verenigde Staten**

*Een ouwe aap nieuwe kunstjes leren: Verhogen van de expressie van  
compensatoire ziekte-modulerende genen in Duchenne*

Naast therapieën direct gericht op het herstel van het gemuteerde eiwit (in het geval van Duchenne het dystrofine-eiwit), kunnen ook therapieën die tot doel hebben de expressie van andere eiwitten te verhogen, die het ontbrekende eiwit (deels) kunnen compenseren, effectief zijn voor de behandeling van neuromusculaire ziekten. In een klinische trial werd geen effect van vermeerderde expressie van het op dystrofine-lijkend eiwit utrofine gezien. Eén van de redenen kan zijn dat de techniek die gebruikt werd om de utrofine-expressie te verhogen niet adequaat was. In dit onderzoek zal in een muismodel gekeken worden of een verbeterde techniek wel effectief is. Deze techniek is effectief gebleken in het verhogen van de expressieniveaus van het laminine-eiwit in een muismodel voor een gerelateerde spieraandoening. Voor zowel utrofine als laminine gekeken worden of op deze manier de eiwitniveaus effectiever verhoogd kunnen worden.

**12. Prof dr Jennifer Morgan en prof dr Juan-Pedro Martinez-Barbera,  
University College London, Verenigd Koninkrijk**

*Het effect van senescente cellen op de pathologie van muis die dystrofine  
mist*

We veronderstellen dat senescente cellen aanwezig zijn in de skeletspier van muizen die geen dystrofine aanmaken. We denken dat deze cellen misschien een rol spelen bij de afbraak van cellen omdat zij een chronische ontsteking veroorzaken. Als we de cellen kunnen veranderen kan misschien de functie van de spiercellen verbeteren.

Eerst gaan de onderzoekers bepalen of muisspieren zonder dystrofine meer senescente cellen bevatten dan controlemuizen. Daarna bepalen ze of het aantal senescente cellen verandert in de spier in de loop van de tijd. Tot slot willen ze bepalen wat de impact is op de spierfunctie als ze de senescente cellen veranderen of geheel weglaten.

**13. Dr Menno van der Holst, Leids Universitair Medisch Centrum**

*Standaardiseren en synchroniseren van DMD-uitkomstmaten in Nederland; een landelijk opleidingsinitiatief*

In 2018 zijn de nieuwe zorgstandaarden voor Duchenne gepubliceerd, waarin aangegeven wordt dat patiënten elke 4 tot 6 maanden op een gestandaardiseerde manier gecontroleerd moeten worden. In Nederland bezoeken patiënten in zowel academische centra als revalidatie centra (o.a. fysio- en ergotherapie). In beide centra dienen de patiënten op dezelfde gestandaardiseerde manier gemonitord te worden. In academische centra is dit, in het kader van het Duchenne Centrum Nederland, al gerealiseerd, maar in revalidatiecentra nog niet.

In dit project worden trainingdagen georganiseerd voor fysio- en ergotherapeuten werkende in revalidatiecentra om hen op te leiden om dezelfde gestandaardiseerde evaluatiemethoden te gebruiken als in de academische centra.

**14. Dr Yung-Yao Lin, Queen Mary University of London, en dr Ivo Lieberam, King's College London, Verenigd Koninkrijk**

*Een microfysiologisch humaan 3D neuromusculair platform voor het modelleren van Duchenne en het evalueren van potentiële therapieën*

Momenteel worden veel potentiële therapieën in Duchenne muismodellen getest (*in vivo*). Het nadeel van deze modellen is dat het ziekteverloop anders is dan in patiënten. Het doel van dit onderzoek is het ontwikkelen van nieuwe humane *in vitro* modellen, die de pathologische mechanismen modeleren. Deze modellen zouden in de toekomst gebruikt kunnen worden om potentiële therapieën te testen.