

Projecten Duchenne Parent Project NL 2025

'Incentive grant'

Joanne Ng, Roman Jerala, Francesco Muntoni - University College London, VK / National Institute of Chemistry, VK

Novel Synthetic Protein Engineering approaches for Dystrophin assembly

€99,582

Er zijn veel ontwikkelingen op het gebied van gentherapieën voor DMD die adeno-geassocieerde virale (AAV) gentherapie gebruiken om de spieren te behandelen met een verkorte versie van dystrofine, de zogenoemde micro-dystrofine. Op dit moment is nog onduidelijk in hoeverre micro-dystrofine de spierziekte kan verbeteren of stabiliseren. Er moeten nog veel verschillende strategieën voor de behandeling van DMD worden onderzocht. Met de nieuw ontwikkelde AAV-technologie die specifiek op spierweefsel is gericht, is het misschien mogelijk om twee AAV-gentherapieën tegelijkertijd toe te dienen. Elke AAV bevat een ander deel van het DMD-gen, en wanneer beide de spiercellen bereiken, produceren ze twee verschillende delen van het dystrofine eiwit. Deze twee delen komen samen tot een middelgrote vorm van dystrofine, de zogenoemde *midi-dystrofine*, die waarschijnlijk beter werkt in de spier dan de micro-dystrofine, die slechts half zo groot is.

Er zijn verschillende manieren onderzocht om midi dystrofine te gebruiken in proefdiermodellen, maar er is meer onderzoek nodig naar hoe deze twee eiwitten precies samenkomen om een veilige en effectieve midi-dystrofine te produceren. Een nadeel van de huidige methoden om de dystrofinefragmenten te verbinden is dat er ook een zogenoemd koppelingseiwit tot expressie komt, "inteinen" genoemd. Mogelijk kan de expressie van deze koppelingseiwitten de werking van de midi-dystrofine beïnvloeden. Bovendien kan de aanwezigheid van zo'n extra eiwit in het lichaam een immuunreactie oproepen.

In ons *incentive project* werken professoren Muntoni en Ng van University College London samen met professor Roman Jerala van het National Institute of Chemistry (NIC) in Slovenië, een wereldleider op het gebied van synthetische eiwitengineering. Zijn team heeft onlangs een nieuwe manier ontwikkeld om kleine delen van dystrofine samen te voegen met verbeterde stevigheid. Dit kan leiden tot een beter functionerende midi-dystrofine wanneer dit wordt toegepast in gentherapie.

Met behulp van geavanceerde engineeringstechnieken, ondersteund door kunstmatige intelligentie, zullen we geheel nieuwe manieren ontwikkelen om midi-dystrofine samen te stellen met verbeterde werking, om de kracht en gezondheid van de spiervezels te ondersteunen. Daarbij vermijden we het gebruik van koppelingseiwitten, en dus ook de risico's op een mogelijke immuunreactie hierop. We zullen deze nieuwe en unieke midi-dystrofine testen in cellen, DMD-spiercellen en dystrofische muismodellen, om zo de volgende generatie AAV-midi-dystrofine te ontwikkelen en uiteindelijk de volledige dystrofine te kunnen opbouwen voor gentherapie bij DMD.

Francesco Muntoni, Liesbeth de Waele, Eugenio Mercuri e.a. - UCL, KU Leuven, UCSC, UCM, UDE, KEM, UAB, LUMC, UNEW

Assessment and Implementation in registries of DMD Neurobehavioural Screening scales. AIDMDS
€100,000

Duchenne spierdystrofie (DMD) veroorzaakt spierzwakte. Nieuwe behandelingen helpen spierafname te vertragen, waardoor jongens langer kunnen blijven lopen en hun ademhaling en levensverwachting verbeteren. DMD treft echter niet alleen de spieren, maar ook de hersenen. Ongeveer de helft van de jongens met DMD heeft leerproblemen of ADHD, een autismespectrumstoornis of angstgerelateerde problemen. Dit komt doordat hetzelfde eiwit dat in hun spieren ontbreekt, ook in hun hersenen ontbreekt.

Op dit moment richt geen enkele behandeling zich specifiek op deze hersen gerelateerde problemen, terwijl deze een grote impact hebben op patiënten en hun gezinnen en leiden tot minder zelfstandigheid en slechtere uitkomsten.

In de neuromusculaire klinieken worden spier-, ademhalings- en hartfunctie regelmatig gecontroleerd. Er is echter geen systematische beoordeling van de complicaties die de hersenen treffen. Dit komt gedeeltelijk door het ontbreken van duidelijke richtlijnen over hoe het beste met deze problemen omgegaan kan worden. Dat is frustrerend, omdat sommige medicijnen (hoewel slechts in beperkte studies onderzocht) verbetering hebben laten zien bij mensen met DMD, bijvoorbeeld door het verminderen van aandachtsproblemen die normaal invloed hebben op tot leer- en schoolproblemen.

Wij willen een internationaal netwerk van klinici opzetten met expertise in DMD en in de beoordeling van hersen gerelateerde complicaties. Ons doel is ervoor te zorgen dat jongens met DMD systematisch worden onderzocht met behulp van nieuwe screeningsinstrumenten die deze hersencomplicaties kunnen identificeren. Dergelijke instrumenten zijn al ontwikkeld door onderzoekers binnen ons internationale team. Hoewel deze veelbelovend zijn, moeten ze verder worden geëvalueerd om beter te begrijpen hoe ze het beste in de klinische praktijk kunnen worden toegepast.

Tijdens deze studie zullen we onze nieuwe screeningsinstrumenten integreren in de dagelijkse praktijk van neuromusculaire klinieken in de deelnemende landen (Nederland, België, Italië, Spanje, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland). Door hersen gerelateerde problemen systematisch te screenen bij jonge mensen, worden hun behandelteams gestimuleerd om passende vervolgstappen te nemen, zoals verwijzing voor verdere behandeling. Daarnaast zullen we een expertgroep samenstellen die optimale behandelrichtlijnen opstelt. Deze werkgroep zal internationale aanbevelingen doen over de beste manier om hersengerelateerde aandoeningen te identificeren en passende interventies te kiezen. Wij geloven dat dit zal bijdragen aan een betere kwaliteit van leven voor jonge mensen met DMD én hun families.

Femke Klouwen, Yvonne Meijer-Krom, Wilbert van den Hout e.a. - LUMC, RadboudUMC, NL
IMProving heAlth Care decision making in Duchenne muscular dystrophy through nationwide Health Technology Assessment by using real-world data from the Dutch Dystrophinopathy Database: the IMPACT pilot study

€99.500

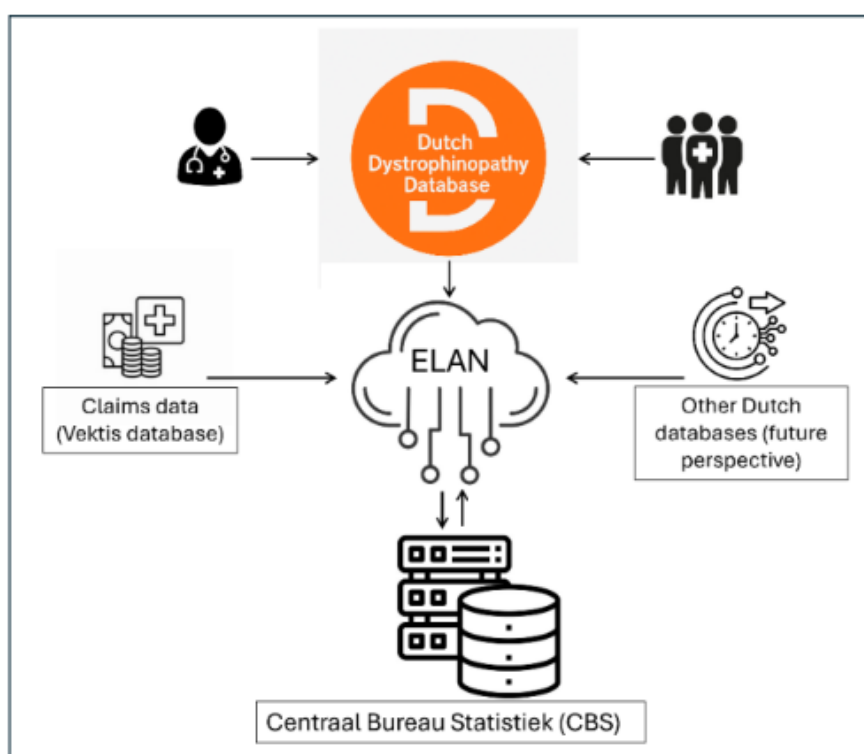
Nieuwe behandelingen voor Duchenne spierdystrofie (DMD) vragen om een zorgvuldige beoordeling van hun effect op de gezondheid en kosteneffectiviteit op de lange termijn. Dit wordt gedaan via Health Technology Assessment (HTA). HTA speelt een belangrijke rol bij besluiten over vergoeding van medicijnen en helpt om vertraging of verkeerde inschattingen te voorkomen. Daarnaast biedt HTA waardevolle inzichten in de ziektelast, maatschappelijke impact en factoren die het ziektebeloop beïnvloeden.

Het doel van dit project is om een platform te maken dat medische gegevens van mensen met DMD uit de Nederlandse Duchenne spierdystrofie database (Dutch Dystrophinopathy Database - DDD) koppelt aan gegevens uit twee andere Nederlandse databases: zorgdeclaratiegegevens (Vektis database) en gezondheid- en economische data van het Centraal Bureau voor Statistiek (CBS). Zo'n platform moet voldoen aan alle wet- en regelgeving rondom privacy en is een essentiële stap voor het uitvoeren van HTA-studies voor DMD in Nederland. Het brengt minder administratielast met zich mee voor patiënten en families.

In dit project gaan we in kaart brengen wat de totale zorgkosten zijn rondom vier belangrijke momenten in het ziektebeloop en welke invloed deze hebben op de productiviteit van gezinnen. De DDD wordt aangemeld voor opname in het register voor kwaliteitsregistraties van het Zorginstituut Nederland, belangrijk voor toekomstig gebruik van het register en mogelijk ook de bekostiging. Daarnaast biedt dit project de mogelijkheid om een multidisciplinair netwerk van betrokkenen op te bouwen dat nodig is voor toekomstig grootschalig HTA-onderzoek bij DMD en te werken aan een vervolgaanvraag.

Wij verwachten dat dit project de basis legt voor doorlopend HTA-onderzoek in DMD in Nederland en bijdraagt aan verdere financiering en internationale samenwerking rond

waardegedreven zorg. Het koppelen van medische gegevens en sociaaleconomische gegevens op individueel niveau maakt daarnaast toekomstig onderzoek mogelijk naar ziektemodificerende factoren. Dit project zal daarnaast dienen als voorbeeld voor andere neuromusculaire aandoeningen.



Figuur 1. Een grafisch overzicht van hoe het platform wordt opgebouwd met data uit de Dutch Dystrophinopathy Database (DDD) en diverse externe databronnen, mits hiervoor toestemming is verkregen. De tijdelijke koppelingen die voor het platform worden gerealiseerd, verlopen via ELAN, het Extramurale LUMC Academische Netwerkplatform.

Chiara Mozetta, Elisa Negroni - Sapienza University of Rome, IT / Centre de Recherche en Myologie, FR

Preclinical application of lysine methyltransferase inhibitors as novel epigenetic therapy for advanced DMD (EpiKure)

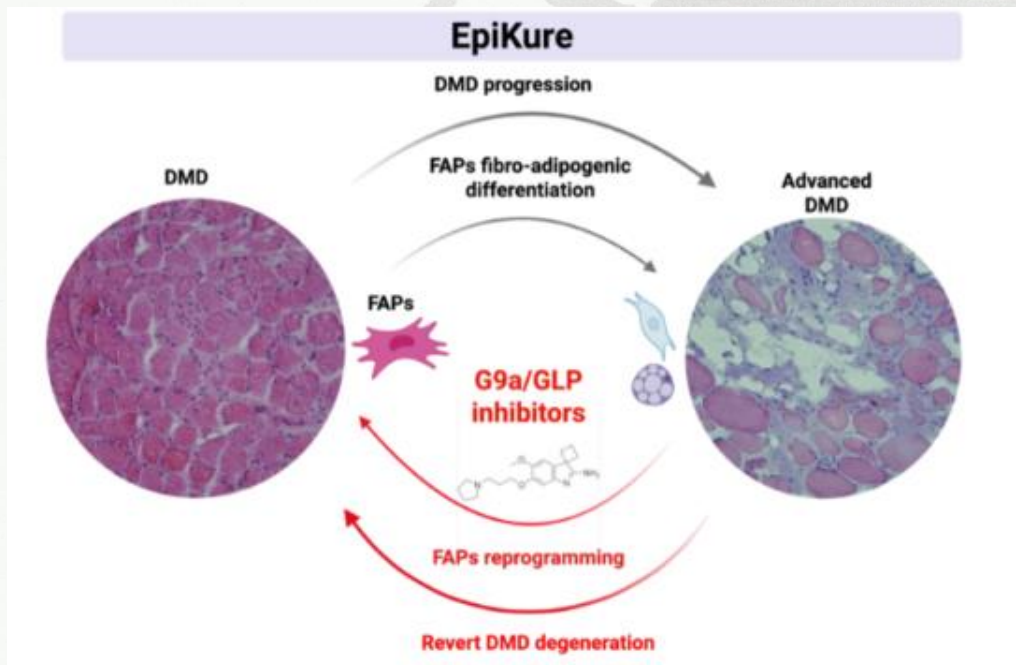
€100.000

Duchenne spierdystrofie (DMD) is een ernstige genetische aandoening die ervoor zorgt dat spieren in de loop van de tijd verzwakken en afbreken. Hoewel er enkele behandelingen beschikbaar zijn, helpen deze voornamelijk in de vroege stadia van de ziekte, wanneer patiënten nog kunnen lopen. Helaas zijn er voor patiënten in de meer gevorderde stadia (vooral voor degenen die niet meer kunnen lopen) slechts zeer beperkte therapeutische mogelijkheden.

Het EpiKure-project heeft als doel een nieuw type therapie te ontwikkelen die specifiek is ontworpen om patiënten in de latere stadia van DMD te helpen. Onze benadering richt zich op een groep enzymen, genaamd G9a en GLP, die een rol spelen bij schadelijke veranderingen in spierweefsel doordat ze de vorming van littekenweefsel en vetopbouw bevorderen. Door G9a en GLP te remmen, hopen we spierschade te vertragen of zelfs terug te draaien en spierregeneratie te verbeteren, zelfs nadat er al aanzienlijke afbraak van spierweefsel heeft plaatsgevonden.

Ons project heeft twee hoofddoelen. Ten eerste zullen we een muismodel van DMD gebruiken om te onderzoeken of het blokkeren van G9a/GLP spierschade kan verminderen en regeneratie kan verbeteren. Ten tweede zullen we cellen die betrokken zijn bij spieraafbraak, afkomstig van DMD-patiënten, onderzoeken om te begrijpen hoe deze behandeling in menselijke cellen werkt.

Als dit succesvol blijkt, kan EpiKure de basis leggen voor een baanbrekende behandeling die een bredere groep DMD-patiënten ten goede komt, inclusief degenen die momenteel zijn uitgesloten van de meeste klinische onderzoeken. Door rechtstreeks in te grijpen op de cellulaire processen die spierafbraak aansturen, heeft dit project het potentieel om de kwaliteit van leven van mensen met vergevorderde DMD aanzienlijk te verbeteren.



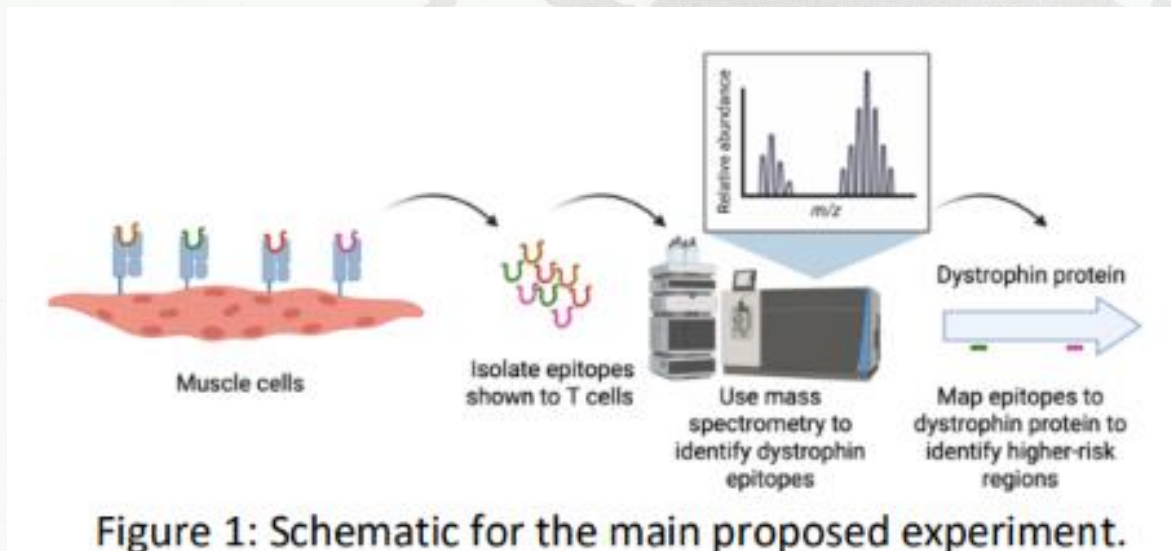
Michelle Rengarajan, Jenn Albelin - Massachusetts General Hospital, VS / Broad Institute, VS
Identifying candidate immunogenic epitopes in dystrophin protein to understand immune responses to dystrophin-restoring therapies

€100.000

Het herstel van dystrofine-expressie blijft de belangrijkste pijler van de behandeling van Duchenne spierdystrofie (DMD), bijvoorbeeld via AAV-gemedieerde gentherapie, antisense oligonucleotide-gebaseerde exon skipping, of op de langere termijn via gen editing. Een grote uitdaging bij het herstel van dystrofine is dat patiënten met DMD normaal gesproken geen dystrofine aanmaken. Wanneer dystrofine opnieuw tot expressie wordt gebracht in spiercellen, kan het immuunsysteem dit herkennen als een vreemd eiwit. In dit gevaarlijke scenario, genaamd “anti-transgeen immuniteit”, valt het immuunsysteem de cellen aan die dystrofine produceren. Dit is waargenomen bij sommige DMD-patiënten met deleties in exonen 8 en 9, die behandeld werden met microdystrofine-gentherapie, waarbij spierontstekingen (myositis) ontstonden. Anti-transgeen immuniteit vormt dus een belangrijke belemmering voor een veilige en effectieve herstel van dystrofine-expressie bij DMD-patiënten.

Wij zijn een team van immunologen met expertise op het gebied van auto-immuniteit, biochemie en proteomics. In dit project zullen we massaspectrometrie gebruiken om te identificeren welke delen van het dystrofine-eiwit (“epitopen”) herkend kunnen worden door T-cellen (de immuuncellen die andere cellen, waaronder spiercellen, kunnen aanvallen en doden). We zullen in kaart brengen hoe een belangrijk genetisch kenmerk, het HLA-type, beïnvloedt welke epitopen door T-cellen worden herkend. Dit zal ons helpen te begrijpen waarom sommige patiënten (afhankelijk van hun HLA-type en specifieke DMD-mutatie) meer of juist minder kans hebben om anti-transgeen immuniteit te ontwikkelen. Daarnaast zullen we, met gebruik van bestaande gegevens van personen zonder DMD, bepalen welke epitopen van dystrofine een rol spelen bij het opbouwen van centrale tolerantie, waarbij het immuunsysteem leert om dystrofine niet als vreemd te beschouwen.

Ons doel is om de gegevens die we verzamelen te gebruiken om vervolgonderzoek te sturen dat verduidelijkt hoe het immuunsysteem therapeutisch dystrofine aanvalt en hoe we anti-transgeen immuniteit kunnen voorkomen. Wij geloven dat ons werk uiteindelijk zal bijdragen aan het mogelijk maken van veilige en effectieve dystrofinevervanging voor elke patiënt met DMD.



Janet Hoskin, Claire Wood, Jon Hastie - University of East London, VK / Newcastle University, VK / Pathfinders Neuromuscular Alliance, VK

Sex Matters in DM

€93.981

Jongeren en volwassenen met Duchenne spierdystrofie (DMD) ontvangen zeer weinig ondersteuning op het gebied van seksuele gezondheid, ondanks het sterke verband tussen seksuele gezondheid en algemeen welzijn. Jongeren met DMD leven tegenwoordig langer dankzij nieuwe behandelingen en verbeterde multidisciplinaire zorg, en zij geven zelf aan dat seksuele gezondheid voor hen belangrijk is. Artsen en zorgteams geven echter aan dat zij het moeilijk vinden om het onderwerp seksuele gezondheid te bespreken met mensen met een chronische aandoening, en dat zij zich hier vaak niet de goede vaardigheden en tools voor bezitten.

Dit project vormt het eerste deel van een tweedelig programma dat tot doel heeft om samen met volwassenen en jongeren met DMD, hun verzorgers en zorgprofessionals ondersteuning en informatie over seksuele gezondheid te ontwikkelen. In het eerste deel van dit project zullen we een gezamenlijk opgesteld consensusdocument ontwikkelen over wat goede seksuele gezondheid betekent voor volwassenen en jongeren met DMD, en we zullen de belangrijkste factoren in kaart brengen die dit bevorderen of juist belemmeren. Dit doen we via focusgroepen, workshops en vragenlijsten met volwassenen en jongeren met DMD, ouders en verzorgers, en neuromusculaire zorgprofessionals. Op basis van deze informatie zal het tweede deel van het project, dat via een aparte toekomstige financieringsaanvraag zal worden ondersteund, worden uitgevoerd. In dat deel zullen we samen trainingsprogramma's en workshops ontwikkelen voor jongeren en volwassenen met DMD, hun ouders en verzorgers, en voor zorgteams.

Figure 1: Summary of the research project

Sex matters in Duchenne muscular dystrophy



THE PROBLEM

1. Young people and adults with DMD receive minimal support for sexual health
2. People with DMD are living longer, fuller lives and increasingly value sexual health as an important part of adulthood
3. Health professionals struggle to discuss sexual health and there is a lack of tailored support

THE PROJECT

What does good sexual health in DMD look like?



THE FUTURE

Empowered sexual health communication in DMD

Mathula Thangarajh, Sampsa Vanhatalo - Virginia Commonwealth University, VS / University of Helsinki, FI

Remote continuous monitoring of motor abilities with wireless wearable multisensors in infants and toddlers with DMD

€100.000

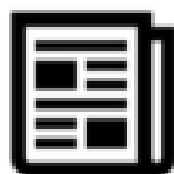
Vanaf hun geboorte bewegen baby's en peuters voortdurend; motorisch gedrag is dan ook een essentieel onderdeel van de vroege ontwikkeling. Bij kinderen met Duchenne spierdystrofie (DMD) zijn de grove motorische bewegingen al op jonge leeftijd afwijkend. Tot nu toe is de beoordeling van motorische vaardigheden bij deze jonge kinderen vooral gebaseerd op onderzoeken die in de klinische (ziekenhuis)omgeving plaatsvinden.

Een belangrijke beperking van deze klinische beoordelingen is dat ze geen informatie geven over hoe het kind zich functioneel aanpast in zijn natuurlijke omgeving. In deze internationale samenwerking stellen wij voor om gebruik te maken van een innovatieve jumpsuit met meerdere ingebouwde sensoren die het kind thuis draagt. De met deze sensoren gemeten bewegingen worden vervolgens geanalyseerd met behulp van geavanceerde machinelearning-algoritmen.

Deze methode is al getest bij gezonde ontwikkelende baby's en peuters, en heeft geleid tot de ontwikkeling van een motorische volwassenheidsschaal. Wij zullen de ernst van de motorische achterstand bij kinderen met DMD vergelijken met deze schaal. In tegenstelling tot klinische beoordelingen, die meestal slechts om de zes maanden kunnen plaatsvinden, maakt onze aanpak het mogelijk om het kind op afstand en continu te volgen, waardoor veranderingen in motorisch gedrag veel eerder kunnen worden opgemerkt.

Daarnaast zullen we feedback en advies van belangrijke belanghebbenden verzamelen om beter te begrijpen welke uitdagingen er zijn bij het toepassen van deze technologie bij jonge kinderen.

Ons langetermijndoel is om technologie-ondersteunde instrumenten te ontwikkelen waarmee het motorisch gedrag van baby's en peuters met DMD beter kan worden begrepen. Dit zal vroege interventies mogelijk maken, helpen bij het identificeren van potentiële digitale meetpunten (digital endpoints), en bijdragen aan de verdere ontwikkeling van geneesmiddelen.



Wearable sensors allow assessment of motor abilities in naturalistic setting, and with cloud-based technology, enables data analysis. Together, this decentralized method of monitoring individuals can be used for clinical care and clinical trials, while promoting equity.