



**Call for Proposals
Rare Diseases
2024**

UMCG – Dr. Jeroen Bremer

Gerichte toediening van medicijnen via de huid.

425.000 euro

In dit onderzoek wordt een platform ontwikkeld waarmee van binnenuit, met een injectie, medicijnen gericht naar de huid en slijmvliezen gebracht kunnen worden. Dit is nodig, omdat veel medicijnen te groot zijn om van buitenaf door de opperhuid te komen. Bovendien moeten bij veel erfelijke huidaandoeningen naast de huid ook de slijmvliezen zoals de slokdarm bereikt worden. Dit platform zal eerst ontwikkeld worden voor de ernstige blaarziekte epidermolysis bullosa. Hiervoor is er al een RNA-therapie ontwikkeld, maar de efficiëntie moet worden verhoogd om dit naar de kliniek te kunnen brengen. Dit wordt gedaan door de RNA (ribonucleïnezuur, lijkt op DNA) therapie te koppelen aan natuurlijk voorkomende antistoffen die binden aan specifieke plekken in de huid en slijmvliezen. Dat kan daarom enorme impact hebben op de blaarziekte. Nadat de haalbaarheid is bewezen zal de impact verspreiden naar twee andere erfelijke huidaandoeningen. Het ultieme doel is het ontwikkelen van een universeel platform voor huid-gerichte medicijnen.

Erasmus MC – Dr. Geeske van Woerden

Ontwikkeling van gepersonaliseerde behandeling voor zeldzame neurologische ontwikkelingsstoornissen.

424.843 euro

Het onderzoek richt zich op een zeldzame groep neurocognitieve ontwikkelingsstoornissen (NDD), de synaptopathieën: NDDs veroorzaakt door mutaties in synaptische genen. Voor deze groep NDDs zijn klassieke medicijnen vaak niet bruikbaar vanwege bijwerkingen. Een veelbelovende therapie hier is om gebruik te maken van een vorm van genterapie: antisense oligonucleotiden (ASO). Gezien de aanwezige brede en unieke expertise van het CAMK2 syndroom, wordt deze aandoening gebruikt als ‘proof of concept’ om te onderzoeken of ASOs een effectieve ‘personalized’ behandelingsoptie zijn voor de grotere groep van synaptopathieën. In het laboratorium zal een functionele pijplijn gegenereerd worden om de werkzaamheid en toxiciteit van ASOs te kunnen testen. In parallel, wordt in de kliniek -in nauwe samenwerking met ouders- bruikbare uitleesparameters geïdentificeerd, zodat de geschikte ASOs uit de preklinische pijplijn vervolgens onderzocht kunnen worden in n=1 trials in patiënten. Daarmee komt er een oplossing voor de onvervulde therapie behoefte van synaptopathieën.

UMCG – Prof. Rinse Weersma

Het ontrafelen van immunologische triggers van een zeldzame ernstige auto-immuunziekte van de galwegen.

350.797 euro

Primair scleroserende cholangitis (PSC) is een zeldzame ernstige auto-immuunziekte van de galwegen met een vooralsnog onbekende oorzaak. Huidige kennis wijst erop dat een afwijkende activatie van het immuunsysteem waarschijnlijk een rol speelt bij het ontstaan van PSC. Middels een zeer innovatieve laboratoriumtechniek afgekort tot ‘PhIP-Seq’ gaan de onderzoekers het menselijk antilichaamrepertoire in kaart brengen van patiënten met PSC. Hiermee kunnen antilichamen worden ontdekt die specifiek zijn voor PSC en die daardoor gebruikt kunnen worden om de ziekte beter op te sporen. Op deze manier kan vroege behandeling van patiënten met PSC mogelijk worden gerealiseerd, wat verdere verergering en het ontstaan van complicaties van de ziekte op termijn kan vertragen. Dit omvat bijvoorbeeld de noodzaak tot de uitvoer van een levensreddende levertransplantatie, omdat er momenteel geen genezende behandeling bestaat voor PSC. Vroege opsporing en voorspelling van het ziektebeloop kan daarmee helpen de kwaliteit van leven van patiënten met PSC te verbeteren.

Radboudumc – Prof. Dr. Hedi Claahsen

**Meer inzicht in de rol van glucocorticoïd receptor gevoeligheid in congenitale
bijnierhyperplasie.**

424.389 euro

Het adrenogenitaal syndroom (AGS) is een zeldzame erfelijke aandoening van de bijnier (1:15.000 individuen). De symptomen worden veroorzaakt door een tekort aan stresshormoon (cortisol) dat onbehandeld al in de eerste levensweken leidt tot uitdroging, gewichtsverlies en shock. Daarnaast zorgt een overproductie van mannelijke hormonen uit de bijnier tot vermannelijking van de vrouwelijke uitwendige geslachtsdelen. Behandeling bestaat uit cortisol waardoor ook de mannelijke hormonen worden verlaagd. Echter, de reactie op medicatie is onvoorspelbaar. Daardoor zijn veel patiënten niet goed ingesteld en hebben last van complicaties zoals onvruchtbaarheid en hart- en vaatziekten. In de CAHsense studie zal de rol van de cortisol receptor worden onderzocht. Gekeken wordt of verschillen in receptorgevoeligheid de reactie op medicatie beïnvloedt en of de verhoogde concentraties van voorloper steroïden het ziektebeloop kunnen beïnvloeden. Met deze kennis is het doel om nieuwe merkstoffen te ontwikkelen om de behandeling van AGS beter individueel af te stemmen om complicaties te voorkomen.