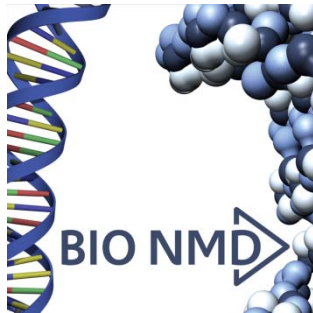


BIO-NMD nieuwsbrief



In deze aflevering

- 1 Welkom!
- 2 Wat is BIO-NMD?
- 2 Waarom biomarkers?
- 3 Waarom deze ziekten?
- 3 Meer over deze ziekten
- 4 Wie deed mee?
- 4 Translationeel onderzoek
- 4 Resultaten
- 6 Toekomstplannen
- 7 Referenties
- 8 Contact

Welkom!

Dit is een nieuwsbrief om u hoogte te brengen van de activiteiten van BIO-NMD. We hopen dat de informatie in deze nieuwsbrief u zal interesseren, of dit nu de eerste keer is dat u over BIO-NMD leest of dat u al bekend was met het project.

Het BIO-NMD project heeft onderzoek gedaan naar 'biomarkers' voor neuromusculaire ziekten. Het BIO-NMD project is in de afgelopen drie jaar gefinancierd door een subsidie van de Europese Commissie binnen het FP7 programma. Deze subsidie is nu beëindigd en deze nieuwsbrief geeft een samenvatting van de achtergrond en de resultaten van het project en belicht de toekomstplannen.

Dank voor uw interesse in BIO-NMD!

Het LUMC team betrokken bij het BIO-NMD project.

Peter-Bram 't Hoen
Pietro Spitali
Yuri van der Burgt
Erik Niks
Jan Verschuuren
Annemieke Aartsma-Rus

Geef feedback op:

www.bio-nmd.eu/forPatients/





Wat is BIO-NMD?

BIO-NMD is een driejarig project gefinancierd door de Europese Unie, dat zich richt op onderzoek naar **Duchenne** en **Becker** spierdystrofie en collageen VI-gerelateerde myopathieën (**Ullrich** congenitale spierdystrofie en **Bethlem** myopathie). Het is nauw verbonden met de internationale TREAT-NMD Alliance (www.treat-nmd.eu) en is ontstaan vanuit samenwerkingen en ideeën binnen dit netwerk.

Binnen het project is gezocht naar 'biomarkers' in patiënten met bovengenoemde ziekten. **Biomarkers** zijn indicatoren (zoals eiwitten) waarmee normale en ziekte-gerelateerde processen in het lichaam gevolgd kunnen worden.

Waarom biomarkers?

Nieuwe biomarkers zijn belangrijk voor klinisch onderzoek naar nieuwe medicijnen (**klinische trials**). Onderzoekers gebruiken klinische testen om de effectiviteit van medicijnen te meten. Maar deze klinische testen (zoals de 6-minuten looptest) zijn niet altijd voldoende om kleine verbeteringen op te sporen, in het bijzonder wanneer de medicijnen maar korte tijd worden toegediend.

Metingen van biomarkers in het bloed, speeksel, of de urine of huid van patiënten zouden een duidelijker en nauwkeuriger beeld kunnen geven van het effect van een nieuw medicijn.

Er zijn nog meer voordelen van biomarkers bij neuromusculaire ziekten te noemen:

- Bloed en urine testen kunnen mogelijk invasieve spierbiopten uit spieren die toch al in slechte conditie zijn, vervangen.
- Diagnose met behulp van biomarkers is soms sneller dan genetisch testen.
- Progressie van de ziekte kan nauwkeurig worden gevolgd, en maakt sneller ingrijpen in de behandeling mogelijk.
- Medicijngebruik kan beter worden afgestemd op de behoefte van de patiënt.
- Met behulp van biomarkers kan de respons van een patiënt op een behandeling en de mogelijke bijwerkingen daarvan beter worden voorspeld.

Bezoek de BIO-NMD
website:
www.bio-nmd.eu

*Met biomarkers kunnen
ziekteprocessen in het
lichaam worden
gevolgd.*



Waarom werden juist deze ziekten gekozen?

Neuromusculaire ziekten omvatten een groot aantal aandoeningen. Het zou onpraktisch en duur zijn om alle ziekten tegelijkertijd te bestuderen. De BIO-NMD onderzoekers zijn daarom begonnen met **Duchenne** en **Becker** spierdystrofie, veroorzaakt door veranderingen in het **dystrofine gen**, en **Ullrich congenitale spierdystrofie** en **Bethlem myopathie**, veroorzaakt door veranderingen in het **collageen VI gen**. Deze ziekten zijn gekozen omdat de genetische oorzaak en de gevolgen daarvan goed zijn uitgezocht.

Deze aandoeningen staan model voor vele andere, omdat zij optreden bij jonge en oudere patiënten en verschillen in de ernst van de symptomen. De aandoeningen beïnvloeden twee verschillende onderdelen van de spiercel die ook defect zijn in andere spierziekten. Hopelijk zijn de gevonden biomarkers daarom **breder toepasbaar** dan alleen voor de onderzochte aandoeningen. Dit was ook het geval voor biomarkers voor borstkanker, die ook voor andere kankertypen toegepast konden worden.

Meer over de ziekten

Duchenne en Becker Spierdystrofie (DMD & BMD) zijn gelinkt aan het X-chromosoom (in het algemeen krijgen alleen jongens de ziekte) en komen gemiddeld voor bij 1 op de 3.500 (DMD) en 1 op de 30.000 (BMD) geboren jongens. Beide ziekten worden gekenmerkt door progressieve, symmetrische spierzwakte. DMD symptomen treden gewoonlijk al op voor het vijfde levensjaar terwijl BMD een minder ernstige ziekte is waarvan de symptomen zich gewoonlijk pas later manifesteren.

DMD en BMD worden veroorzaakt door mutaties in het dystrofine gen. Het menselijke dystrofine gen is het langste gen dat we kennen. Het bevindt zich op het X-chromosoom en omvat circa 0,1% van het menselijk genoom.

Bethlem myopathie is in relatief onbekende neuromusculaire ziekte die veroorzaakt wordt door een fout in de genen die coderen voor het eiwit collageen VI. De leeftijd waarop de diagnose wordt vastgesteld is zeer variabel, net als de ernst van de ziekte.

De ziekte kent een dominant overervingspatroon – dit betekent dat als een van de ouders de ziekte heeft, kinderen 50% kans hebben om de ziekte te krijgen. Soms kan ook een nieuw genetisch defect optreden in families waarin de ziekte niet voorkomt. De ziekte is niet gelinkt aan het X-chromosoom en kan dus zowel jongens als meisjes treffen.

Ullrich congenitale spierdystrofie wordt net als Bethlem veroorzaakt door fouten in de genen die coderen voor het eiwit collageen VI. Het is niet gelinkt aan het X-chromosoom en een recessieve aandoening. Dit betekent dat het defecte gen doorgegeven wordt door zowel de moeder als de vader, d.w.z. beide ouders zijn drager van de ziekte. Ook deze ziekte kan veroorzaakt worden door een nieuwe mutatie.

Meer informatie over deze spierziekten kan worden gevonden op de website van de Vereniging Spierziekten Nederland: www.vsn.nl

Wie zijn betrokken bij BIO-NMD?

Voor projecten als deze is de samenwerking tussen onderzoekers met veel verschillende expertises noodzakelijk. Voor onderzoek naar zeldzame ziekten is internationale samenwerking zeer belangrijk omdat het aantal patiënten in een land maar klein is. Het wereldwijd delen van monsters, expertise en onderzoeksgegevens is noodzakelijk voor het slagen van dit soort onderzoek. Bij BIO-NMD zijn 12 Europese partners betrokken.

Professor Ferlini van de Universiteit van Ferrara (Italië) is de coördinator van BIO-NMD. In BIO-NMD zijn sommige partners verantwoordelijk voor het verzamelen en distribueren van monsters van patiënten, anderen zijn experts op het gebied van genen of eiwitten, data analyse, diermodellen of project management.

Bij zeldzame ziekten is het aantal patiënten zo klein dat het delen van monsters zeer belangrijk is.

Er bestaat ook een Patiëntenorganisatie Comité. Zij behartigen de belangen van patiënten binnen het project en helpen mee om patiënten te informeren over de voortgang van het project. De website www.bio-nmd.eu bevat nog veel meer informatie over de 12 partners en het Patiëntenorganisatie Comité.

BIO-NMD is een Translationeel Project – Wat betekent dit?

Wetenschappers ontdekken steeds meer over het menselijk lichaam. We begrijpen meer dan ooit tevoren over de processen die ten grondslag liggen aan het leven en over de dingen die fout kunnen gaan tijdens ziekte. Veel van de nieuwe ontdekkingen en ontwikkeling van nieuwe technologieën vinden plaats in het basale onderzoek in academische- en bedrijfslaboratoria. Het is een enorme uitdaging om deze ontdekkingen te vertalen in nuttige toepassingen die een direct voordeel voor de patiënt hebben. **Translationeel onderzoek** is hierop gericht. Het betreft hier onderzoek waarbij nieuwe kennis opgedaan in laboratoria verder wordt ontwikkeld tot een klinische toepassing, bijvoorbeeld een nieuw medicijn of behandelingsstrategie. Kortom, translationeel onderzoek overbruggt de kloof tussen het laboratorium en de patiënt.

Translationeel onderzoek overbruggt de kloof tussen het laboratorium en de patiënt

BIO-NMD heeft dit gedaan door biomarkers te identificeren die gemeten kunnen worden in bloed, urine, of huidcellen en die artsen meer vertellen over de progressie van de neuromusculaire ziekte en over de beste behandelingsstrategie. Deze biomarkers helpen hopelijk ook bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Enkele belangrijke resultaten

Het succes van het BIO-NMD project is voor een belangrijk deel toe te schrijven aan de samenwerking binnen het project. Het EU project heeft internationale experts op het gebied van biomarkers bij elkaar gebracht en het mogelijk gemaakt om middelen en resultaten te delen om het gemeenschappelijke doel te bereiken.

We zijn erin geslaagd om meer dan 1000 kostbare **monsters** van patiënten te delen en er zo verschillende analyses op te doen. De meeste van deze monsters zijn door de BIO-NMD partners verzameld maar er is hiervoor ook een beroep gedaan op de **EuroBiobank** (www.eurobiobank.org) – met name voor spierbiopten.

*Samenwerking tussen
de partners was de
sleutel tot succes*

Leden van het BIO-NMD consortium ontmoetten elkaar elke 6 maanden. Bij deze bijeenkomsten waren niet alleen de groepsleiders maar het hele onderzoeksteam aanwezig, zowel laboratorium onderzoekers als artsen, ethici, vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties en project managers. Zij presenteerden de voortgang van het onderzoek en wisselden ideeën uit voor verder onderzoek.

Aan het eind van drie jaar gesubsidieerd onderzoek, heeft dit geleid tot veelbelovende en interessante uitkomsten. Een tabel met de belangrijkste resultaten van het BIO-NMD project staat hieronder, aangevuld met referentie naar wetenschappelijke artikelen.

Verschillende potentiële biomarkers zijn ontdekt. In het LUMC is de biomarker MMP-9^[1] onderzocht, een eiwit waarvan de niveaus in bloed wat zeggen over de progressie van DMD. In verder onderzoek met grotere aantallen patiënten wordt deze biomarker verder gevalideerd.

Epidermale **melanocyten**^[2] zijn cellen die zich in de huid bevinden. Voor de eerste keer is aangetoond dat deze cellen ook dystrofine tot expressie brengen. Melanocyten kunnen relatief gemakkelijk gekweekt worden uit huid biopten. In dit cel model kunnen DMD en BMD worden onderzocht **zonder** dat hierbij **spierbiopten** moeten worden afgenomen.

Autofagie is een belangrijk proces in de cel en heeft een functie in het afbreken en recyclen van eiwitten, het repareren van celschade en het verwijderen van niet-functionele componenten van de cel. Autofagie blijkt in collageen VI myopathieën niet goed te functioneren. Dit leidt tot ophoping van niet-functionele **mitochondriën**, de energiefabrieken van de cel. Dit leidt op zijn beurt tot de afbraak van spiervezels die veel energie gebruiken. Het volgen van biomarkers voor autofagie is mogelijk een goede manier om de progressie van Ullrich congenitale spierdystrofie en Bethlem myopathie te kunnen volgen^[6].

*Een scala aan
potentiële
biomarkers is
geïdentificeerd*

Ariadne DX is een BIO-NMD partners met grote expertise in **bioinformatica** – het analyseren en interpreteren van grote hoeveelheden biologische data met behulp van geavanceerde software. Zij hebben data van BIO-NMD partners en andere onderzoeksgroepen in de wereld gebruikt om **12 genen** te selecteren die als aangrijpingspunt kunnen dienen voor de ontwikkeling van **medicijnen** tegen neuromusculaire aandoeningen^[4]. Deze genen kunnen mogelijk ook als biomarkers gebruikt worden om te bepalen of nieuwe medicijnen effectief zijn.

Ariadne DX heeft ook de **DMD biomarkers** die door andere partners zijn gevonden geordend in volgorde van belangrijkheid voor toekomstig onderzoek.

Macrofagen zijn belangrijke cellen van het immuunsysteem (afweer tegen ziektekiemen). Het is duidelijk geworden dat de collageen VI niveaus in macrofagen representatief zijn voor de niveaus in de spier^[8]. Hierdoor is het waarschijnlijk mogelijk dat geen spierbiopten meer noodzakelijk zijn voor het volgen van de effectiviteit van therapieën die erop gericht zijn de functie van collageen VI te verbeteren.

Biomarker	Potentiële toepassing	Referentie
Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP9) niveaus	Volgen van ziekte progressie in DMD	Nadarajah et al., 2011 ^[1]
Melanocyten uit huidbiopten	Volgen van ziekte progressie en de effectiviteit van nieuwe medicijnen in DMD	Pellegrini et al., 2012 ^[2]
Lange non-coding RNAs (lncRNAs)	Volgen van ziekte progressie en nieuwe medicijnen in DMD	Bovolenta et al., 2012 ^[3] (open access)
12 genen set	Potentieel voor geneesmiddelontwikkeling en het volgen van de effectiviteit ervan	Kotelnikova et al., 2012 ^[4] (open access)
Serum niveaus van TIMP-1 and Osteopontin	Volgen van ziekte progressie in DMD	Nadarajah et al., 2011 ^[1] van Putten et. al., 2012 ^[5] (open access)
Sleuteleiwitten in autofagie (b.v. LC3, Beclin-1 en Bnip3)	Volgen van ziekte progressie in collageen VI aandoeningen (Ullrich en Bethlem)	Grumati et al. 2011 ^[6]
FluïDMD assay voor analyse van het DMD transcript	Precisie diagnose van DMD	Bovolenta et al., 2012 ^[7]
Collageen VI expressie in macrofagen	Diagnosis en ziekte progressie in Ullrich en Bethlem zonder invasieve spierbiopten	Gualandi et al., 2011 ^[8]

Tabel 1: Exploratieve biomarkers voor neuromusculaire ziekten gevonden in het BIO-NMD project

Toekomstplannen

De EU subsidie voor BIO-NMD is beëindigd. Het onderzoek gaat echter door in **nieuwe projecten**. Hierdoor kunnen de veelbelovende resultaten verder worden uitgebouwd om zo biomarkers voor neuromusculaire ziekten toepasbaar te maken in het klinische onderzoek en de patiëntenzorg. Over enkele van deze nieuwe projecten kunt u hieronder meer lezen.

Neuromics is een groot en ambitieus EU project waaraan zes van de BIO-NMD partners mee doen. Het project stelt zich tot doel om het aantal genetische diagnoses bij patiënten met **neuromusculaire en neurodegeneratieve** aandoeningen te verhogen. Een andere doelstelling is de ontwikkeling van nieuwe therapieën die toepasbaar zijn voor grotere groepen patiënten met deze aandoeningen. Ook biomarkers vormen een belangrijk onderdeel van het onderzoek Neuromics research. Deze biomarkers zouden met name moeten worden toegepast om het klinisch onderzoek (klinische trials) te verbeteren en meer succesvol te maken. Het Neuromics project startte op 1 oktober 2012, duurt 5 jaar en wordt gecoördineerd door Prof. Olaf Riess van de universiteit van Tübingen (Duitsland). Zie ook: www.rd-neuromics.eu

Binnen het Neuromics wordt nauw samengewerkt met een ander groot EU project, **RD-Connect**. RD-Connect zal een geïntegreerd platform ontwikkelen waarin patiënten databases en biobanken worden geregistreerd en waarin klinische en moleculaire data kunnen worden geanalyseerd. Het richt zich op alle zeldzame genetische ziekten, maar zal veel aandacht geven aan neuromusculaire en neurodegeneratieve aandoeningen. Het platform moet het gemakkelijker maken om nieuwe therapieën voor zeldzame ziekten te ontwikkelen, om zo de doelstelling van IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) te halen: beschikbaarheid van een **genetische diagnose voor alle patiënten** met een zeldzame genetische ziekte en **200 nieuwe behandelingsmethoden** voor patiënten met een zeldzame ziekte, in het jaar 2020. Het RD-Connect project startte op 1 november 2012, duurt 6 jaar en wordt gecoördineerd door Prof. Hanns Lochmüller van de universiteit van Newcastle in Groot-Brittannië. Zie ook: www.rd-connect.eu/



Andere nieuwe samenwerkingen tussen BIO-NMD partners en andere belanghebbenden, met name **farmaceutische bedrijven**, worden voorzien. Bij het laatste BIO-NMD congres in Rome waren vertegenwoordigers van de industrie aanwezig om kennis te nemen van de resultaten van het project en werden toekomstige vormen van samenwerking bediscussieerd om **potentiële biomarkers verder te ontwikkelen**.

Ondertussen blijft de BIO-NMD website (www.bio-nmd.eu) bestaan en blijven BIO-NMD partners samenwerken en in dialoog met belanghebbenden zoals patiëntenorganisaties om ervoor te zorgen dat biomarkers worden **gevalideerd en goedgekeurd voor toepassing in de kliniek**.

Referenties

1. Nadarajah V D, van Putten M, Chaouch A, et al., Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a biomarker for monitoring disease progression in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Neuromusc. Disord* 2011, 21: 569-578
2. Pellegrini C, Zulian A, Gualandi F, et al., Melanocytes – A novel tool to study mitochondrial dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Cellular Physiology* 2012, accepted.
3. Bovolenta M, Erriquez D, Valli E, et al., The DMD Locus Harbours Multiple Long Non-Coding RNAs Which Orchestrate and Control Transcription of Muscle Dystrophin mRNA Isoforms. *PLoS ONE* 2012, 7(9): e45328
4. Kotelnikova E, Shkrob MA, Pyatnitskiy MA, Ferlini A, Daraselia N, Novel Approach to Meta-Analysis of Microarray Datasets Reveals Muscle Remodeling-related Drug Targets and Biomarkers in Duchenne Muscular Dystrophy. *PLoS Comput Biol* 2012, 8(2): e1002365
5. van Putten M, Hulsker M, Nadarajah VD, et al., The Effects of Low Levels of Dystrophin on Mouse Muscle Function and Pathology. *PLoS ONE* 2012, 7(2): e31937
6. Grumati P, Coletto L, Schiavinato A. et al., Physical exercise stimulates autophagy in normal skeletal muscles but is detrimental for collagen VI-deficient muscles. *Autophagy* 2011, 7: 1415-23
7. Bovolenta M, Scotton C, Falzarano M S, Gualandi F and Ferlini A, Rapid, comprehensive analysis of the dystrophin transcript by a custom micro-fluidic exome array. *Hum Mutat.* 2012, 33: 572-81
8. Gualandi F, Curci R, Sabatelli P, et al., Macrophages: a minimally invasive tool for monitoring collagen VI myopathies. *Muscle Nerve.* 2011, 44: 80-4

Websites:

www.bio-nmd.eu
www.dmd.nl/gt
www.lumc.nl
www.duchenne.nl
www.vsn.nl
www.treat-nmd.eu



Meer informatie en contact

LUMC DMD onderzoeksgroep

Dr. Annemieke Aartsma-Rus, a.m.rus@lumc.nl

Dr. Peter-Bram 't Hoen, p.a.c.hoen@lumc.nl

LUMC polikliniek neuromusculaire ziekten

Dr. Erik Niks, E.H.Niks@lumc.nl

Prof.dr. Jan Verschuuren, j.j.g.m.verschuuren@lumc.nl

BIO-NMD coördinator communicatie

Cathy Turner, Newcastle University, UK, catherine.turner@ncl.ac.uk

BIO-NMD projectcoördinator

Prof.dr. Alessandra Ferlini, Università di Ferrara, Italië, fla@unife.it

BIO-NMD's Patiëntenorganisatie Comité

Elizabeth Vroom, Duchenne Parent Project, evroom@euronet.nl