

In 2017 heeft de Stichting de volgende projecten gesteund.

1. Gen editing in humane netvliezen afgeleid van adulte stamcellen van J. Wijnholds van het LUMC.

In dit project optimaliseren we de differentiatie van gezonde humane iPS cellen naar gekweekte driedimensionale orgaannetvliezen. We maken verschillende humane oogziektmodellen uit iPS cellen van oog patiënten met bekende pathogene gen mutaties (*ABCA4*, *BEST1*, *PRPH2*, *RS1*, *USH2A*, *RPGR*, *EYS*, of *CERKL*). We gebruiken gen editing met behulp van CRISPR/Cas9-gelijke technieken voor reparatie van de gen mutaties, en gebruiken gen en eiwit expressie studies om inzicht te verkrijgen in moleculaire mechanismes van de humane oogziekte. We bestuderen transplantatie van gen-gerepareerde patiënt fotoreceptorcellen in gekweekte humane oogziektmodellen. Dit zijn essentiële stappen voor de ontwikkeling van innovatieve technieken in de oogkliniek.

2. Studie naar halve dosis fotodynamische therapie versus eplerenon behandeling in patiënten met chronische centrale sereuze chorioretinopathie (SPECTRA van C.P.J. Boon van het LUMC.

Centrale sereuze chorioretinopathie (CSC; serosa) is één van de meest voorkomende vormen van maculadegeneratie. Door afwijkingen in het retinaal pigment epitheel en de choroïdea (het vaatvlies) lekt er bij serosa patiënten vocht onder het netvlies. Dit treedt vooral op in de gele vlek (macula), die het zien van scherpte, kleur, en contrast verzorgt. Doordat het vocht onder het netvlies lang kan blijven bestaan door het gebrek aan behandelmogelijkheden, leidt CSC over het algemeen tot visuele beperking door blijvende beschadiging van de macula. Opvallend genoeg komt serosa vooral voor bij mannen onder de leeftijd van 60 jaar, en is er een verhoogd risico op serosa bij het gebruik van corticosteroid medicatie zoals prednison.

3. Het verbeteren van antisense oligonucleotide afgifte in het netvlies via een door de natuur geïnspireerde aanpak van W. Verdunnen van Racboudumc.

Erfelijke retinale dystrofieën zijn een diverse groep van genetische netvliesaanandoeningen die leiden tot ernstige beperkingen in het visuele vermogen of zelfs blindheid, vaak al op jonge leeftijd. In het begin zijn de symptomen meestal mild, maar worden in de loop der tijd steeds ernstiger. Op dit moment zijn er vrijwel geen behandelingen voor de meeste van deze aanandoeningen.

De laatste jaren is er veel onderzoek gedaan naar de biologie van deze groep ziektes, waardoor de ziekteprocessen op moleculair niveau intussen een stuk beter begrepen worden. Ook is er veel onderzoek verricht naar mogelijke behandelingsmethoden, en zijn er belangrijke stappen in de richting van nieuwe therapieën gemaakt. In de praktijk hangt het type behandeling af van de stage van de ziekte. Sommige therapieën zijn gericht op het herstel van verloren gezichtsvermogen, bijvoorbeeld via stamcellen, terwijl andere therapieën meer gericht zijn op de preventie van visuele beperkingen. Genetische therapieën vallen niet in één enkele categorie. Ze kunnen preventief zijn, maar zeker ook visuele functieverbeteringen bewerkstelligen. In de laatste jaren hebben genetische therapieën veel aandacht gekregen in de media vanwege enkele indrukwekkende resultaten bij voorheen onbehandelbare aandoeningen, in het bijzonder bij Amaurosis congenita van Leber.

Om therapieën zoals de bovenstaande te verbeteren en om soortgelijke genetische therapieën voor de overige erfelijke retinale dystrofieën te ontwikkelen is er nog veel fundamenteel onderzoek nodig. Een onderzoeksgebied dat recentelijk veel aandacht heeft gekregen is het gebied van zogeheten splice correctie, bijvoorbeeld met behulp van antisense oligonucleotiden (AONs). AONs zijn kleine stukjes van materiaal dat op DNA lijkt en dat als medicijn gebruikt kan worden. Momenteel worden er enkele tientallen in klinische studies onderzocht, en zijn er al enkele die als medicijn worden verkocht, bijvoorbeeld tegen hoog cholesterol of virale infecties bij specifieke patiëntenpopulaties. AONs werken door aan defect RNA te binden, het sjabloon op basis waarvan eiwitten worden gemaakt in de cel. Bij patiënten met erfelijke retinale dystrofieën is er een defect in het DNA, waardoor ook een defect RNA en normaal gesproken een defect eiwit wordt geproduceerd. Door de binding van AONs aan RNA kunnen de gevolgen van een genetische fout in veel gevallen verhinderd worden, waardoor weer functionele eiwitten geproduceerd kunnen worden. Deze eiwitten zorgen ervoor dat de achteruitgang van het gezichtsvermogen langzamer gaat of zelfs gestopt wordt. De AONs die in dit project gebruikt zullen worden corrigeren zogenaamde splicing defecten, waarbij de cel stukjes RNA op een verkeerde manier knipt en plakt. Dit is het geval bij een groot aantal erfelijke retinale dystrofieën, mogelijk tot wel 30 %, alhoewel het exacte aantal onbekend is. De fundamentele resultaten uit het voorstel hebben betrekking op alle erfelijke retinale dystrofieën waarbij splicing defecten een probleem zijn.

Om werkzaam te kunnen zijn moeten AONs de juiste cellen in het netvlies bereiken, en niet tot bijwerkingen leiden. AONs kunnen niet door het hoornvlies heen en moeten in het glasachtig lichaam geïnjecteerd worden om het netvlies te kunnen bereiken. Zelfs na injectie in het glasachtig

lichaam moeten ze door een relatief dikke weefsellaag heen voordat ze bij de juiste cellen aankomen. Echter, ze moeten dan nog steeds de cel binnenkomen, en dat gebeurt bij AONs normaal gesproken op een zeer inefficiënte wijze. Dit is een van de belangrijkste redenen die klinische toepassingen van AONs op dit moment nog tegenhoudt.

4. Ontwikkeling van een breed toepasbare therapie voor erfelijke netvliesdegeneratie gericht op het verlengen van de vitaliteit van fotoreceptoren van R. Roepman van het Radboudumc.

Erfelijke blindheid door netvliesdegeneratie is tot op heden een ongeneeslijke ziekte. Er zijn de laatste jaren echter hoopvolle resultaten geboekt met verschillende, op gentherapie gebaseerde technieken om specifieke mutaties van patiënten aan te pakken. Een klein deel van deze behandelmethoden heeft momenteel de klinische testfase bereikt. Een belangrijk nadeel van deze gen-therapeutische aanpak is dat er voor iedere mutatie een specifieke behandeling ontwikkeld moet worden. Dit vergt kostbare tijd, waardoor het degeneratieve proces en het verlies van gezichtsvermogen voortduurt.

Wij richten ons binnen dit project op het gericht identificeren, ontwikkelen en testen van geneesmiddelen die een brede werking hebben op fotoreceptoren door (1) het vertragen van hun celdood (apoptose), het uiteindelijke degeneratieve proces dat de meeste vormen van netvliesdegeneratie gemeenschappelijk hebben, en (2) het in stand houden van hun vitaliteit. Hierdoor kunnen dezelfde geneesmiddelen veel algemener, en bij veel meer patiënten, worden ingezet om het degeneratieve proces te vertragen en het gezichtsvermogen langer te behouden.