

Projectoverzicht HIT CF 3.0

A. Aanpak basisdefect

Project A.1

Testen en mogelijk behandelen van mensen met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio)

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Testen van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) in minidarmpjes en minineusjes, gevolgd door mogelijke behandeling voor mensen met zeldzame CFTR-mutaties.

Samenwerkingspartner(s)

- UMC Utrecht
- HUB biobank
- Alle klinische CF-centra in NL

Aanpak

De toegang en vergoeding tot elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) is afhankelijk van de CFTR-mutaties die iemand heeft. Voor mensen met zeldzame, onbekende CFTR-mutaties is de werking van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) onbekend want niet getest. Daardoor wordt voor hen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) momenteel niet vergoed.

Door elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) te testen in gekweekte miniorganen van mensen met CF kunnen we meten of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) de functie van het CFTR-eiwit kan verhogen. Zo kunnen we in het laboratorium testen of miniorganen (minidarmpjes en minineusjes) van mensen die nog geen elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) krijgen, reageren op dit geneesmiddel. De resultaten in miniorganen van mensen met niet-geteste mutaties worden dan vergeleken met de uitkomsten in miniorganen van mensen waarvan we weten dat elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) wel of juist niet werkt. Zo kunnen we een indruk krijgen welke personen met niet-geteste mutaties mogelijk wel of niet baat hebben van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio). We verwachten dat bij zo'n 10-20% van de mensen die het middel niet krijgen, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) goed zal werken. Positieve resultaten in de gekweekte miniorganen zullen een belangrijke stap zijn om toegang tot elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) bij zorgverzekeraars te regelen.

Er zijn al miniorganen van een groep mensen met CF in de biobank beschikbaar. In dit deelprogramma van HIT CF 3.0 zullen we ook miniorganen maken en testen van mensen met CF waarbij nog geen miniorganen in de biobank zijn opgenomen.

Tijdsplanning

2022-2023

Budget

€ 330.000

Project A.2

Het testen en mogelijk behandelen van mensen met zeldzame mutaties met andere CFTR-modulatoren dan de huidige beschikbare.

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Hoe realiseren we ook voor mensen die niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) een goede behandeling?

Samenwerkingspartner(s)

- FAIR Therapeutics
- HUB biobank
- UMCU

Aanpak

Naast Vertex ontwikkelen ook andere partijen nieuwe CFTR-modulatoren die de functie van het CFTR-eiwit repareren. Van enkele van deze nieuwe modulatoren weten we dat ze op een andere manier dan de bestaande Vertex modulatoren het CFTR-eiwit repareren. Van andere nieuwe modulatoren verwachten we een vergelijkbare werking en van weer andere weten we niet hoe ze werken.

Ons eerdere werk heeft laten zien dat zo goed mogelijke behandeling van verschillende CFTR-mutaties kan door gebruik van CFTR-modulatoren met verschillende werkingen. In het laboratorium willen we testen of en hoe goed CFTR-mutaties die wel en niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) reageren op nieuwe modulatoren die nog in ontwikkeling zijn. In het laboratorium zal de reactie op de nieuwe modulatoren in gekweekte minidarmpjes en minineusjes worden getest.

Een deel van de te testen modulatoren zijn in bezit van onze partner FAIR Therapeutics. Dit is een recent opgericht bedrijf dat zich richt op het ontwikkelen van effectieve en betaalbare behandelingen voor mensen met CF. De FAIR Therapeutics CFTR-modulatoren zijn al in de klinische fase van onderzoek, wat betekent dat ze getest worden bij mensen met CF.

Door dit project verwachten we dat enerzijds in Nederland een aantal mensen beter geholpen kunnen worden met FAIR Therapeutics modulatoren dan met Vertex modulatoren (omdat ze bij sommigen effectiever zijn). Anderzijds verwachten we dat wereldwijd een veel groter aantal mensen geholpen zal kunnen worden omdat de FAIR Therapeutics modulatoren aanzienlijk goedkoper zullen zijn dan de Vertex modulatoren.

Tijdsplanning

2022-2024

Budget

€ 480.000

Project A.3

Het testen en mogelijk behandelen van mensen met bepaalde mutaties met nieuwe medicijnen (antisense oligonucleotiden; ASO's¹)

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht

Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Hoe realiseren we ook voor mensen die niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) een goede behandeling?

Samenwerkingspartner(s)

- Santhera (ontwikkelt producten die de karakteristieken van het taaie slijm kunnen verbeteren)
- Er zijn verschillende bedrijven die op dit moment geneesmiddelen ontwerpen waarmee samenwerking wordt gezocht

Mogelijke samenwerkingspartner(s)

- Splisense

Aanpak

Een deel van de CFTR-mutaties waarvoor nog geen behandeling is, worden gekenmerkt door het verkeerd aanmaken van CFTR-mRNA² waardoor het CFTR-eiwit ook verkeerd en onvolledig wordt aangemaakt. mRNA wordt als groot beginmolecuul gemaakt en vervolgens geknipt en geplakt naar een kleinere versie die wordt gebruikt voor de productie van het CFTR-eiwit. Het knippen en plakken van het mRNA naar het eindproduct kan worden beïnvloed door kleine RNA moleculen (antisense oligonucleotiden – ASO's) die foute knip- of plakplekken kunnen verbergen.

Veel van deze ASO's worden toegediend per verneveling, ook voor bijv. gentherapie. De wisselwerking tussen ASO's en het taaie slijm in de luchtwegen van mensen met CF is heel belangrijk voor de effectiviteit van ASO's. In dit project zullen we de effectiviteit van ASO's in relatie tot slijm bestuderen. De resultaten kunnen ook nuttig zijn voor andere vormen van behandeling met ASO's, zoals gentherapie.

Tijdsplanning

2023-2025

Budget

€ 330.000

¹ antisense oligonucleotiden: structuren die op plek van de CFTR-mutatie kunnen binden zodat de mutatie wordt genegeerd

² mRNA: tussenvorm tussen DNA en eiwit

Project A.4

Testen en mogelijk behandelen van mensen met stopmutaties met nieuwe medicijnen (read-through compounds³).

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Hoe realiseren we ook voor mensen die niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) een goede behandeling?

Samenwerkingspartner(s)

- Eloxx
- Recode
- DAP

Aanpak

Zo'n twaalf procent van CFTR-mutaties zijn vroege stopmutaties waarbij het CFTR-eiwit niet volledig wordt gemaakt. Dit type mutaties kan worden behandeld door medicijnen die aangrijpen op de eiwitproductie in de cel. De meest bekende behandeling zorgt ervoor dat het mRNA minder nauwkeurig wordt afgelezen en de te vroege stop wordt genegeerd. Hierdoor kunnen toch nog complete CFTR-eiwitten gemaakt worden. Recent zijn ook nieuwe manieren ontwikkeld om te vroege stopmutaties te behandelen.

In dit project vergelijken we de bestaande manieren om stopmutaties aan te pakken. Ook gaan we op zoek naar de medicijncombinaties die nodig zijn om voldoende reparatie van het CFTR-mRNA te krijgen. Op die manier kunnen we ook voor mensen met CF en stopmutaties in de toekomst een behandeling ontwikkelen.

Tijdsplanning

2023-2025

Budget

€ 330.000

³ Read-through compounds: deze structuren kunnen een te vroege stopmutatie negeren zodat de eiwitaanmaak niet voortijdig wordt gestopt

Project A.5

Het testen en mogelijk behandelen van mensen met zeldzame mutaties met nieuwe mRNA⁴-therapieën

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Hoe realiseren we ook voor mensen die niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) een goede behandeling?

Samenwerkingspartner(s)

- Arcturus Therapeutics

Mogelijke samenwerkingspartner(s)

- TranslateBIO/Sanofi
- Ethris

Aanpak

De bestaande behandelingen voor mensen met CF waarbij het CFTR-eiwit wordt gerepareerd, zijn afhankelijk van de CFTR-mutaties. Deze CFTR-modulatoren grijpen dus aan op de CFTR-eiwitten die verkeerd zijn gevormd. Ongeveer twee derde van de mensen met zeldzame vormen van CF hebben mutaties waarbij geen volledig CFTR-eiwit wordt gevormd, en zullen geen baat hebben van medicijnen die daarop aangrijpen. Een nieuwe behandeling in ontwikkeling voor deze groep zijn CFTR-mRNA behandelingen. Alle eiwitten in cellen worden gemaakt vanuit mRNA-moleculen, en mutaties in het CFTR-DNA worden via mRNA overgedragen op het CFTR-eiwit. Door normaal functionerend CFTR-mRNA in cellen in te brengen, kan de cel een normaal CFTR-eiwit maken. Zo'n mRNA-behandeling heeft als voordeel dat het kan werken in ieder persoon met CF, onafhankelijk van de mutaties.

In dit project wordt samengewerkt met industriële partijen die momenteel CFTR-mRNA therapieën ontwikkelen. In het laboratorium en in klinische studies worden de effecten vergeleken. We bestuderen hoe de opname van mRNA kan worden geoptimaliseerd in luchtwegcellen, welke cellen het CFTR-mRNA opnemen, hoe effectief mRNA leidt tot CFTR-eiwitproductie, en hoe dit vertaald kan worden naar de werking bij mensen met CF.

Tijdsplanning

2023 - 2025

Budget

€ 330.000

⁴ mRNA: tussenvorm tussen DNA en eiwit

Project A.6

Testen en mogelijk behandelen van mensen met medicijnen die slijm dunner maken via andere kanalen dan het CFTR-eiwit.

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Hoe realiseren we ook voor mensen die niet in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) een goede behandeling?

Mogelijke samenwerkingspartner(s)

- Novartis
- Santhera

Aanpak

Bij mensen met CF is de water- en zoutbalans van slijmvliezen verstoord: chloride en natrium (samen zout) gaat de cellen niet uit en daardoor blijft meer water in de cellen zitten en worden slijmvliezen van organen droger. De slijmlaag op de cellen wordt daardoor taai en dik. In dit project gaan we stoffen zoeken en testen die de verminderde chloride-uitscheiding en de verminderde slijmproductie kunnen verbeteren, en dan niet via het ionkanaal CFTR zelf.

In luchtwegcellen zijn ionkanalen aanwezig die, net als het CFTR-eiwit, chloride uit de cel kunnen laten. Een eerste medicijn, dat het ionkanaal TMEM16A stimuleert meer chloride uit te scheiden, wordt momenteel getest in mensen met CF. Andere medicijnen worden nog in laboratoria getest. Er is alleen nog veel onduidelijk over de werking van dit medicijn: hoe kan het samenwerken met CFTR-modulatoren en onder welke omstandigheden kan zo'n medicijn optimaal werken? Daarnaast hebben we ook in luchtwegcellen gezien dat nog onbekende ionkanalen betrokken zijn bij het uitscheiden van chloride. In dit project richten we ons zowel op medicijnen die bedrijven ontwikkelen als op het vinden en karakteriseren van onbekende ionkanalen.

Tijdsplanning

2023-2025

Budget

€ 330.000

Project A.7

Testen en mogelijk behandelen van patiënten met virus-gebaseerde gentherapieën

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Bijdragen aan de ontwikkeling van gentherapieën voor mensen met CF

Samenwerkingspartner(s)

- 4DMT
- UMCU

Aanpak

Er wordt al ruim twintig jaar gewerkt aan het ontwikkelen van gentherapie. Hierbij wordt geprobeerd om het gezonde CFTR-gen, dat mensen met CF niet hebben, via inhalatie in de cellen van de luchtwegen te krijgen. Tot nu toe is dit nog niet goed gelukt, omdat het geïnhaleerde CFTR-gen niet goed in de luchtwegcellen wordt opgenomen.

Verschillende bedrijven hebben ons benaderd om in luchtwegcellen van mensen met CF de opname van het CFTR-gen te bestuderen en mogelijk te verbeteren. Bijvoorbeeld door het CFTR-gen te koppelen aan een virus of aan vetbolletjes. Door dit te bestuderen in luchtwegcellen van Nederlandse mensen met CF voor wie geen enkele andere therapie beschikbaar is, kunnen we ervoor zorgen dat deze mensen vooraan in de rij komen te staan voor succesvolle gentherapie. Bij mensen met CF waar de opname van het CFTR-gen in hun luchtwegcellen in het laboratorium goed verloopt, kan de behandeling als eerste worden toegepast.

Tijdsplanning

2023-2025

Budget

€ 330.000

Project A.8

Onderzoek naar het repareren van het CFTR-gen met gene-editing⁵ en de effecten op celniveau.

Naam indiener(s)

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht
Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

Bijdragen aan de ontwikkeling van gentherapieën voor mensen met CF

Samenwerkingspartner(s)

Nog niet bekend

Aanpak

Momenteel ontwikkelen meerdere farmaceutische bedrijven gentherapieën die het foutje in het CFTR-gen repareren. Hierdoor zou CF voor het eerst echt genezen kunnen worden. Tegelijkertijd is er nog veel te leren over de effecten van CFTR-gentherapie. We hebben ook nog geen idee of gentherapie binnen ieder lichaam even effectief is, of dat er net als voor CFTR-modulatoren grote verschillen in behandeling te meten zijn. We hebben ook nog geen makkelijke manieren om te meten welke cellen wel en niet worden gerepareerd in het lichaam. Dit project heeft tot doel om in het laboratorium te meten hoe cellen veranderen nadat het CFTR-gen wordt gerepareerd en in welke mate dit anders is in luchtwegcellen van verschillende mensen met CF. Deze kennis wordt vervolgens gebruikt om technieken te ontwikkelen waardoor we de effectiviteit van CFTR-gentherapie op celniveau kunnen meten. In de toekomst kunnen we dan de effecten van gentherapie bij mensen met CF goed meten zodat we zo effectief mogelijke behandelingen kunnen helpen ontwikkelen.

Tijdsplanning

2023-2025

Budget

€ 330.000

⁵ Gene-editing: het aanpassen van de genen door ander DNA in te bouwen. In het geval van CF: gezonde CFTR-genen inbouwen in de cellen.

Project A.9

Onderzoeken hoe CFTR-mutaties reageren op CFTR-modulatoren en daardoor mutaties bepalen die toch baat hebben bij (combinaties van) die CFTR-modulatoren.

Naam indiener(s)

Prof. Ineke Braakman, Universiteit Utrecht

Doel

Om voor CFTR-mutaties, die niet, weinig of juist extreem goed reageren op CFTR-modulatoren te bepalen wat precies hun defect is en mede daarmee de werking van de modulatoren te bepalen. De resultaten zullen alle CFTR-mutaties identificeren die positief reageren op een bepaalde modulator.

(inter)nationale samenwerkingspartners:

Prof. Jeffrey Beekman, UMC Utrecht (samenwerking o.a. op A1 en A2)
AbbVie

Aanpak

Wij gebruiken voor dit project geavanceerde methoden gebaseerd op het inbouwen van radioactiviteit in het CFTR-eiwit in het laboratorium. De 3D-vormen van het gezonde CFTR-eiwit en de verschillende mutaties worden getest met enzymen, die eiwit in stukjes knippen. De eiwitfragmenten worden uit de cel gefilterd waardoor we leren hoe elk deel van het CFTR-eiwit er uit ziet. Ook kijken we naar de hoeveelheid CFTR-eiwit die op het celoppervlak van slijmcellen belandt, waar het als ionkanaal zijn functie moet uitvoeren.

We onderzoeken welke mutaties reageren op welke CFTR-modulatoren (ontwikkeld of nog in ontwikkeling).

Beoogde resultaten: We weten al dat veel zogenaamde niet-reagerende mutaties wel degelijk gevoelig zijn voor sommige CFTR-modulatoren, maar dan alleen op de productie van CFTR-eiwit, en niet de functie ervan. Ook als dit niet tot (volledig) herstel van CFTR-eiwitfunctie leidt, betekent dit dat zo'n CFTR-modulator toch kan bijdragen aan het herstel van die mutaties, in combinatie met andere geneesmiddelen. Dit onderzoek zal mutatie-CFTR-modulator-combinaties vinden die een positieve reactie geven. De resultaten zullen daarnaast veel informatie opleveren voor het werkingsmechanisme van elke CFTR-modulator.

Tijdsplanning

2022-2025

Budget

€ 330.000

Project A.10

Hoe beïnvloedt een bepaalde stap (fosforylering⁶) bij het maken van een CFTR-eiwit de werking van modulatoren?

Naam indiener(s)

Prof. Ineke Braakman, Universiteit Utrecht

Doel

Doel van dit project is om het effect vast te stellen van fosforylering op CFTR-eiwitten die worden gemaakt vanuit CFTR-genen die een mutatie hebben. We kijken naar het effect op vouwing, stabiliteit en functie van het CFTR-eiwit en de reactie op CFTR-modulatoren. De resultaten zullen helpen bij het karakteriseren van nieuwe CFTR-modulatoren en zullen helpen om te beslissen welke behandeling de beste therapie is voor individuele mensen met CF.

(inter)nationale samenwerkingspartners

AbbVie

Aanpak

Eiwitten worden vaak tijdelijk voorzien van een soort vlaggen, waardoor hun functie veranderd wordt of geregeld wordt. Ook het CFTR-eiwit ondergaat zulke veranderingen. De meest bekende vlag is de fosfaatgroep (en als die vlag op een eiwit komt heet dat fosforylering), waar het CFTR-eiwit er meer dan vijftien van kan krijgen en die de werking van het CFTR-eiwit reguleren.

We zullen de methoden gebruiken van Project A.9, maar dan op CFTR-eiwitten met één gemuteerde (foute) fosforyleringsplaats, ofwel zodanig dat er geen fosforylering kan plaatsvinden, ofwel dat er continue fosforylering is. Dit zal worden gedaan met elke fosforyleringsplek in het eiwit, en vervolgens in combinaties van twee, van drie, en zo verder.

In het project maken we gebruik van antistoffen die het CFTR-eiwit alleen herkennen als een bepaalde plaats juist wel of juist niet gefosforyleerd is. Bij dit project zullen we naast de 3D-vorm en het transport van het CFTR-eiwit naar het celoppervlak (als in A.9), ook functie van de foute fosforyleringsvlaggen bestuderen, in samenwerking met het bedrijf AbbVie.

Beoogde resultaten: lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) en andere CFTR-modulatoren veranderen de fosforylering van het CFTR-eiwit. Hoewel veel onderzoek is gedaan naar de verschillende fosforyleringsplaatsen in het CFTR-eiwit, is amper bekend hoe elke plek de vorm en functie van het CFTR-eiwit beïnvloedt. Daarom is ook niet bekend of en hoe CFTR-modulatoren naast hun directe effect ook een effect via fosforylering hebben, en of fosforylering effect heeft op de werking van CFTR-modulatoren. Ons onderzoek zal daar licht op schijnen.

Tijdsplanning

2022-2025

Budget

€ 330.000

⁶ Fosforylering: het markeren (vlaggen) van een eiwit om signalen in de cel door te geven

Project A.11

Effecten van erfelijke variatie op de aanmaak van CFTR-eiwitten

Naam indiener(s)

Prof. Ineke Braakman, Universiteit Utrecht

Doel

Het effect van polymorfismen⁷ op vouwing en functie van CFTR-mutaties onderzoeken en hoe het effect van CFTR-modulatoren hierdoor beïnvloed wordt.

(inter)nationale samenwerkingspartners

AbbVie

Prof Jeffrey Beekman, UMC Utrecht

Aanpak

Bij dit project worden de benaderingen van project A.9 gebruikt: onderzoek naar de vouwing (3D-vorm) van CFTR-eiwitten die gemuteerd zijn, hun aanwezigheid op het celoppervlak en hoe ze reageren op CFTR-modulatoren (als in project A.9).

In dit project zullen we niet alleen de mutatie in het CFTR-eiwit aanbrengen maar ook de andere erfelijke veranderingen die bij mensen met CF voorkomen in het CFTR-eiwit. Er is eerder aangetoond dat deze zogenaamde polymorfismen de reactie op CFTR-modulatoren kunnen veranderen.

Beoogde resultaten: Met deze kennis kunnen therapieën verder gepersonaliseerd worden: voor iedere mens met CF de optimale CFTR-modulator(combinatie) voor het eigen CFTR-eiwit.

Tijdsplanning

2022-2025

Budget

€ 330.000

⁷ Polymorfisme: veelvormigheid, variatie in het DNA

Project A.12

Invloed van helper-eiwitten in de celwand op de aanmaak van CFTR-eiwitten.

Naam indiener(s)

Prof. Ineke Braakman, Universiteit Utrecht

Doel

Onderzoeken hoe eiwitten in de wand van de cel, en dan met name zogenoemde helpereiwitten (chaperones), de vouwing van het CFTR-eiwit beïnvloeden.

(inter)nationale samenwerkingspartners

John Christianson (Oxford UK), Jonathan Weissman (Cambridge MA, USA), Robert Keenan (Chicago IL, USA), Manu Hegde (Cambridge UK)

Aanpak

De aanpak van Project A.9 wordt in dit project gebruikt om te onderzoeken welke helpereiwitten nodig zijn om een goede vorm van het CFTR-eiwit te krijgen. Deze hulp is nodig, en juist in de wand van de cel (membraan) blijken de aangrijpingspunten van veel CFTR-modulatoren te zitten. Er is een groot aantal helpereiwitten die we eerst zullen bestuderen, deels in internationale samenwerking. Als de meest logische kandidaten niet alle hulp kunnen verklaren, zullen we een open zoektocht starten naar eiwitten die aan de membraandelen van het CFTR-eiwit binden. De eerste stap in dit onderzoek bestaat uit het weghalen van zo'n kandidaathelper of er juist veel meer van te aanbieden. Het voorwerk dat gedaan is, betreft het maken van cellen die leven zonder zo'n belangrijk helpereiwit. Voor zo'n tien eiwitten hebben we die cellen nu gemaakt en we weten uit het vooronderzoek dat er al drie belangrijke helpers (chaperones) zijn voor het CFTR-eiwit. Maar wat ze precies doen, is nog onduidelijk.

Beoogde resultaten: het begrijpen van de helpereiwitten die het CFTR-eiwit nodig heeft, biedt meer inzicht in het vouwingsproces van het CFTR-eiwit en wat de beperkende stappen daarin zijn. Met die kennis kunnen we de werking van CFTR-modulatoren beter begrijpen, en daarnaast zijn chaperones zelf ook een mogelijk doelwit van therapie. Als versterken of verminderen van hun activiteit goed is voor een CFTR-eiwit dat gevormd wordt uit een specifieke CFTR-mutatie, is dat een mogelijk aangrijpingspunt van een te ontwikkelen geneesmiddel.

Tijdsplanning

2022-2025

Budget

€ 330.000

B. Longinfecties en maag-, darm- en leverproblemen

Project B.13

Inhalatie van tigecycline voor de behandeling van longinfecties met Mycobacteriën

Naam indiener(s)

Dr. Jakko van Ingen, Radboud UMC

Doel

Mycobacterium (*M.*) *abscessus* is een bacterie die ernstige longinfecties veroorzaakt, in het bijzonder bij mensen met CF. Deze *M. abscessus* is berucht om zijn extreme antibioticaresistentie: veel antibiotica kunnen deze bacterie niet goed doden. Hierdoor geneest minder dan de helft van de mensen met CF van deze infectie, ondanks jarenlange behandeling. Naast de gezondheidsschade door de voortdurende infectie komen mensen met CF die deze infectie hebben niet in aanmerking voor longtransplantatie. Deze situatie is volstrekt onacceptabel en vraagt om ontwikkeling van betere en veiligere antibiotica tegen deze bacterie.

(inter)nationale samenwerkingspartners

PureIMSSever
Pharmaceutical Solutions / Disphar

Aanpak

Eerder toonden wij al aan dat tigecycline het meeste actieve antibioticum tegen *M. abscessus* is. Dit middel kan alleen via infuus (met een slangetje het bloed in) worden toegediend en geeft daarbij zeer ernstige bijwerkingen, zoals braken en leverschade. Om de bijwerkingen te vermijden en maximaal effect van het middel in de longen te bereiken hebben wij bedacht om te zorgen dat dit middel geïnhaleerd kan worden, middels droogpoederinhalatie. Bij onderzoek in muizen blijkt dit een bijzonder effectieve behandeling voor longinfecties met *M. abscessus* te zijn.

De volgende stap is het verder ontwikkelen naar een echt geneesmiddel dat wereldwijd en tegen een maatschappelijk verantwoorde prijs beschikbaar is. Voor nu betekent dat:

- 1- het ontwikkelen van een droogpoederformulering van tigecycline, geschikt voor inhalatie met de Cyclops inhalator van PureIMS.
- 2- het testen van deze droogpoederformulering in de Cyclops om zeker te zijn dat tigecycline tot diep in de longen doordringt
- 3- Het meten van de veiligheid van Cyclops tigecycline inhalatie in een fase 1 klinische studie met 10 mensen met CF.

Tijdsplanning

2022-2025

Budget

€ 620.000

Project B.14

Een nieuwe behandeling van Non-Tuberculeuze Mycobacteriën (NTM)

Naam indiener(s)

Dr. Wendy Unger, Erasmus MC–Sophia, Rotterdam
Dr. Hettie Janssens, Erasmus MC–Sophia, Rotterdam

Doel

Longinfecties met Non-Tuberculeuze Mycobacteriën (NTM) zijn een toenemend probleem voor zowel volwassenen als kinderen met CF. Behandeling met antibiotica van NTM is complex en langdurig, met grote kans op ernstige bijwerkingen. Bovendien is de kans van slagen laag. Er is dus behoefte aan effectievere en minder toxische antibiotica. Wij hebben gevonden dat een specifieke groep suikers, zogeheten niet-verteerbare oligosachariden⁸ (NDO's) bacteriën kunnen remmen in groei of zelfs doden. De twee NDO's FOS en GOS kunnen heel effectief bacteriën zoals *P. aeruginosa* en *M. pneumoniae* doden. Ons doel is om deze nieuwe generatie antibiotica te testen als behandeling van luchtweginfecties met NTM in mensen met CF.

Samenwerkingspartner(s):

- Gert Folkerts (Farmacologie, Universiteit Utrecht, Utrecht)
- Laura Mezzanotte (Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Erasmus MC)
- Jakko van Ingen (Medische Microbiologie, Radboud UMC, Nijmegen)

Aanpak

Een set van twintig verschillende NDO's waarvan in eerder werk van ons en anderen is aangetoond dat ze effectief zijn tegen bacteriën, zullen worden getest op hoe goed ze NTM-bacteriën kunnen remmen in groei of zelfs doden.

DEEL I:

In het laboratorium gaan we uitzoeken welke NDO's *M. abscessus* en *M. avium*-complex kunnen remmen in groei of zelfs doden. Daarnaast zal worden bepaald of bestaande antibiotica beter werken en/of met een lagere hoeveelheid net zo goed werken, als een NDO wordt toegevoegd. Vervolgens testen we de effectiviteit van NDO's voor behandeling van NTM in miniorganen (minilongen) van mensen met CF en mensen zonder CF of met afweercellen (macrofagen).

DEEL II:

Muizen worden geïnfecteerd met NTM, en vervolgens behandeld met NDO's of bestaande antibiotica. Hierbij worden de toedieningsroutes via de mond en via de luchtwegen vergeleken. De effectiviteit van de behandeling op de NTM-infectie wordt gemeten met behulp van een techniek die heel gevoelig kan volgen hoe de infectie verloopt in een muis.

VERWACHTE RESULTATEN Dit project zal kunnen bepalen hoe goed NDO's werken als innovatieve benadering om NTM-infecties te behandelen, hetzij als op zichzelf staande therapie of in combinatie met bestaande antibiotica. De volgende stap zou zijn om de goedwerkende NDO's geschikt te maken voor inhalatie, en de werking en eigenschappen daarvan te bepalen in het laboratorium, voordat het bij mensen zal kunnen worden toegediend.

Tijdsplanning

2022-2025

Budget

€ 575.000

⁸ niet-verteerbare oligosachariden: een vorm van koolhydraten, gevormd door losse suikereenheden (oligomeren)

Project B.15

Herstel van bicarbonaat ⁹transport in de darm, lever, alvleesklier en luchtwegen met bestaande en nieuwe medicijnen

Naam indiener(s)

Dr. Hugo de Jonge, Erasmus MC Rotterdam

Doel

Onderzoek in CF-diermodellen heeft aangetoond dat het defect in het uitscheiden van bicarbonaat in longen en darm bij CF nog sterker bijdraagt aan taai slijm en infecties dan dat chloride dat doet. Toch zijn de CFTR-modulatoren zoals ivacaftor (Kalydeco), lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) en elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) juist ontwikkeld op basis het herstellen van het chloridetransport. Het doel van dit project is om in gekweekte miniorganen (organoïden) van darm, lever, alvleesklier en luchtwegen te onderzoeken welk medicijn, of medicijn in ontwikkeling, optimaal in staat is om ook het bicarbonaat transport in deze organen te herstellen.

Samenwerkingspartner(s)

- Paola Vergani, UCL, London, UK
- Guy Moss, UCL, London, UK
- David Sheppard, University of Bristol, UK
- Isabelle Sermet-Gaudelus, INSERM, Paris, France

Aanpak

Organoïden uit de belangrijkste organen (longen, darm, alvleesklier en lever) worden eerst als 3D-bolletjes gekweekt in het laboratorium en vervolgens 2D als een enkele laag van cellen gegroeid. Elektrische stroompjes van bicarbonaat en chloride door het ionkanaal CFTR-eiwit worden in dit model elk apart gemeten. De stroompjes van de meest voorkomende CFTR-mutaties in Nederland worden vergeleken met die in organoïden van mensen zonder CF. Daarna worden de metingen herhaald met CFTR-modulatoren waaronder ivacaftor (Kalydeco), elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) en een groot aantal medicijnen in ontwikkeling van AbbVie, die oorspronkelijk ontwikkeld zijn om het chloridetransport te herstellen.

Omdat het CFTR-eiwit niet alleen zelf bicarbonaat uitscheidt, maar ook chloride/bicarbonaat uitwisselaars aanstuurt, zullen we ook andere technieken gebruiken om de totale bicarbonaatuitscheiding te meten.

Tijdsplanning

2022 - 2025

Budget

€ 270.000

⁹ Bicarbonaat: het negatief geladen ion HCO₃⁻, kan ook door het CFTR-eiwit uit de cel worden getransporteerd, net als chloride.

Project B.16

Testen van bestaande laxerende geneesmiddelen tegen darm- en luchtwegziekte

Naam indiener(s)

Dr. Hugo de Jonge, Erasmus MC Rotterdam

Doel

Toepassen van gekweekte miniorganen (organoïden) van darm en luchtweg voor het testen van de effectiviteit van bestaande laxerende (anti-verstopping) medicijnen bij het voorkomen en de behandeling van darmobstructie (DIOS) en longziekte bij CF. "Repurposing", of hergebruik, van deze medicijnen bij CF is in principe veilig gezien de lage opname in het bloed. Dit onderzoek is nodig voor een toekomstige klinische studie bij mensen met CF, waarin het therapeutisch effect van het meest effectieve anti-verstoppingsmedicijn uit dit project zal worden onderzocht, eventueel in combinatie met een CFTR-modulator zoals elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) of ivacaftor (Kalydeco).

Samenwerkingspartner(s)

Frank Bodewes en Henkjan Verkade, UMC Groningen
Mark Donowitz, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Aanpak

De uitwisselaar NHE (natrium/proton, Na⁺/H⁺) heeft een belangrijke functie bij de opname van zout (NaCl) en water in de darm van de mens. Volgens recent onderzoek is deze uitwisselaar ook belangrijk in de longen. De nieuwste generatie medicijnen die tegen het natriumkanal ENaC in de luchtwegen van mensen met CF gericht zijn en de water- en zoutbalans herstellen, blijken in de darm ook de NHE te remmen, met een nog sterker effect. Mogelijk werken deze medicijnen dus ook in de luchtwegen vooral als NHE-remmers. Van een aantal medicijnen die al worden toegepast als orale anti-verstoppingsmiddelen is bekend dat zij direct of indirect NHE-activiteit in de slijmcellen van de darm remmen en daardoor de water- en zoutbalans verbeteren en de zuurgraad (pH) van de darm verhogen. Dit zou ook in darm en luchtwegen van mensen met CF een belangrijk therapeutisch effect kunnen hebben.

In dit project willen we in gekweekte miniorganen (organoïden) van darm en luchtwegen, van mensen met de meest voorkomende CFTR-mutatie (F508del) onderzoeken of deze anti-verstoppingsmedicijnen:

- (1) ook NHE in de darm en longen remmen;
- (2) de water- en zoutbalans en de zuurgraad van de darm verbeteren;
- (3) de uitdroging en het verzuren van de slijmlaag in de long kunnen voorkomen;
- (4) de effectiviteit van CFTR-modulatoren zoals elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) en ivacaftor (Kalydeco) kunnen versterken. De testen voor deze onderzoeken zijn in ons vooronderzoek ontwikkeld.

Tijdsplanning

2022 -2025

Budget

€ 150.000

Project B.17

Verminderen van maag-darm en lever problemen door het verbeteren van de darmgezondheid

Naam indiener(s)

Dr. Frank Bodewes, Universitair Medisch Centrum Groningen
Prof. Henkjan Verkade, Universitair Medisch Centrum Groningen
Prof. Hans Jonker, Universitair Medisch Centrum Groningen

Doel

Dit project heeft als doel de relatie te begrijpen tussen de verminderde functie van het CFTR-eiwit en de klachten (symptomen) aan darmen en lever die vaak voorkomen bij mensen met CF. We zullen bepalen wat de effecten en werkingen zijn van CFTR-modulatoren, laxeermiddelen en andere therapieën bij mensen met CF en in het laboratorium, in zogeheten CF-modelsystemen. Het uiteindelijk doel van het project is om met de verkregen inzichten, gericht en op maat, veel voorkomende darm- en leversymptomen en klachten bij mensen met CF te kunnen voorkomen of verminderen.

Samenwerkingspartner(s)

De NCFS en alle CF-Centra in Nederland m.b.t. epidemiologisch onderzoek
Dr. Hugo de Jonge (Erasmus MC) m.b.t. onderzoek in modelsystemen voor CF

Aanpak

In eerder onderzoek hebben wij bij mensen met CF en in proefdiermodellen voor CF, aangetoond dat behandeling met zowel CFTR-modulatoren als met laxantia (laxeermiddelen) de darmfunctie en de leverfunctie verbetert. Wij lieten zien dat de werking achter deze verbetering via fibroblast groeifactor19 (FGF19) gaat. FGF19 is een boodschapper voor signaaluitwisseling tussen darm en lever, en is onder andere betrokken bij de controle van de galzoutstofwisseling. In het voorgestelde project zullen wij drie, elkaar aanvullende, onderzoeksmethoden gebruiken.

1. Epidemiologie deelstudie: Wij zullen de effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) op de darm- en levergezondheid vaststellen, gebruikmakend van het landelijk vastgesteld follow-up protocol rondom de start van deze behandeling.
2. Deelstudie bij mensen met CF. Bij een deel van de mensen met CF die gaan beginnen met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) zullen wij voor en na start FGF19-metingen doen. Aansluitend zullen wij op basis van deze FGF19-waarden het (mogelijk aanvullende) effect van laxantia beoordelen in mensen met afwezig of beperkt herstel van de FGF19-regulatie.
3. Dierexperimentele deelstudie. In CF-muismodellen zullen wij effecten van verschillende therapieën vaststellen die leiden tot toename van de wateruitscheiding in de darm (samen met Dr. Hugo de Jonge, Erasmus MC) en de effecten op de signaaluitwisseling tussen darm en lever.

Tijdsplanning

2022-2024

Budget

€ 412.000

C. De ouder wordende mens

Project C.18

Een minder belastende test dan het huidige darmonderzoek voor de screening op darmkanker bij mensen met CF vanaf 35 jaar.

Naam indiener(s)

Drs. Chantal Hoge, Maastricht UMC

Doel

Voor het reguliere bevolkingsonderzoek dikke darmkanker (bij mensen van 55-75 jaar) wordt een ontlastingstest (Fecal Immunochemical Test; FIT) gebruikt om te bepalen wie een vervolgonderzoek krijgt. Alleen mensen met de positieve test worden uitgenodigd voor een dergelijk vervolgonderzoek. In de huidige CF-richtlijn worden mensen vanaf 35 jaar uitgenodigd voor meteen een dikke darm onderzoek via een kijkonderzoek in de darm (colonoscopie). Het doel van dit project is het valideren van de FIT voor mensen met CF, zodat het testen op darmkanker minder belastend wordt.

Samenwerkingspartner(s)

Nederlandse CF-centra

Aanpak

In dit project wordt aan mensen met CF die een colonoscopie zullen ondergaan, gevraagd om ook een ontlastingstest (FIT) te doen. Deze uitslag zal gekoppeld worden aan de resultaten van de colonoscopie om zo de FIT te valideren voor deze categorie mensen. Als de FIT goed voorspellend blijkt te zijn, dan kan dat als eerste test worden gedaan in plaats van meteen een colonoscopie.

Tijdsplanning

2022-2024

Budget

€ 15.000

Project C.19

Verminderen van botzwakte bij de ouder wordende mensen met CF.

Naam indiener(s)

Prof. Harry Heijerman, UMC Utrecht

Doel

Mensen met CF hebben een verhoogde kans op het krijgen van botzwakte (osteopenie) en poreuze botten (osteoporose). Nu de levensverwachting toeneemt, is het van belang juist bij de oudere groep mensen met CF te onderzoeken hoe vaak osteoporose voorkomt en of nieuwe krachtige CFTR-modulatoren daar verbetering in kunnen brengen.

Samenwerkingspartner(s)

Nederlandse CF-centra

Aanpak

Een botdichtheidsmeting wordt gedaan bij alle mensen met CF van veertig jaar en ouder, voorafgaand aan het starten met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio). Als iemand al osteoporose blijkt te hebben dan zal dit behandeld worden. Bij osteopenie kan eerst het effect van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) op de botstructuur worden afgewacht en onderzocht. Hiervoor wordt bij alle mensen met CF die elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) gaan gebruiken na twee jaar opnieuw een botdichtheidsmeting verricht.

De relatie van osteoporose/osteopenie wordt onderzocht met:

- Longfunctie
- Corticosteroidengebruik in voorgeschiedenis
- Vitamine D-waarde in het bloed
- CF-gerelateerde Diabetes
- Activiteit meting via een stappenteller
- Wel/geen Pseudomonas aeruginosa in de luchtwegen
- Lichaamssamenstelling (vetvrije massa)
- CFTR-mutaties

Tijdsplanning

2022-2024

Budget

€ 55.000

Project C.20

Bevorderen van veerkracht bij iedereen met CF.

Naam indiener(s)

Drs. Sabine van der Laan, UMC Utrecht

Drs. Els van der Heijden, UMC Utrecht

Dr. Sanne Nijhof, UMC Utrecht

Prof. Kors van der Ent, UMC Utrecht

Doel

In deze studie onderzoeken we veerkracht en kwetsbaarheid door te kijken bij wie een positieve dan wel negatieve verandering van mentaal welzijn optreedt na het starten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio). Daarnaast zijn we benieuwd naar wat maakt dat iemand veerkrachtig of juist kwetsbaar is, en zoeken we naar onderliggende verklarende of samenhangende factoren. Daardoor kunnen artsen en andere zorgverleners eerder vaststellen wie potentieel kwetsbaar zijn en diegenen op tijd ondersteunen. We willen hiermee bereiken dat uiteindelijk iedereen een optimaal effect van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio) op de kwaliteit van leven kan krijgen.

Aanpak

Het onderzoek 'Resilience Impacted by positive Stressful Event' (RISE) volgt een jaar lang het mentale welzijn en daarmee de veerkracht van mensen met CF die starten met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio). Sommige gegevens worden verzameld als onderdeel van de zorg, andere gegevens in het kader van onderzoek. Alle mensen met CF die onder behandeling zijn in het UMC Utrecht en Wilhelmina Kinderziekenhuis van twaalf jaar en ouder die in aanmerking komen voor elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio), worden uitgenodigd voor dit RISE-onderzoek (ongeveer 150 mensen).

Op vier momenten voorafgaand aan en gedurende het eerste jaar van het gebruiken van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio), worden vragenlijsten uitgestuurd met een online programma. Ook worden medische gegevens uit deze periode verzameld. Met behulp van statistische analyses wordt de relatie onderzocht tussen (verandering in) mentaal welzijn en veerkracht.

Tijdsplanning

2021-2023

Budget

€ 50.000