

# Programma Translationeel Onderzoek 2

Gehonoreerde projecten 2019  
Publiekssamenvattingen

## Programma Translationeel Onderzoek 2

Publiekssamenvattingen gehonoreerde projecten



## Toekenningen ZonMw

Dossiernummer: 40-44600-98-601  
Projectleider/penvoerder: Prof. dr. J.B.A.G. Haanen (NKI)  
Project titel: Individualized T cell receptor (TCR) gene therapy, from bench to men.  
Looptijd: 72 maanden

De behandeling van kankerpatiënten met T-celtherapie is de afgelopen jaren sterk in ontwikkeling. Tijdens deze behandeling worden lichaamseigen T-cellen (afweercellen) uitgerust met een nieuw molecuul (een T-celreceptor) die de kanker herkent. Een groot nadeel van de huidige aanpak is dat verschillende patiënten met dezelfde T-celreceptor wordt behandeld ("one-fits-all"), terwijl zulke receptoren slechts in enkele patiënten effectief zijn en daarnaast tot veel bijwerkingen kunnen leiden. Dit komt doordat ook gezond weefsel soms herkent kan worden. In dit project wordt een nieuwe vorm van geïndividualiseerde T-celtherapie ontwikkeld. Hierbij worden de T-cellen uitgerust met T-celreceptoren die uniek zijn voor de individuele patiënt die de behandeling ondergaat. Deze receptoren zijn gericht tegen de mutaties in het tumor DNA. De verwachting is dat deze compleet nieuwe aanpak zal resulteren in een betere tumorcontrole door de T cellen, met minder bijwerkingen.

Dossiernummer: 40-44600-98-606  
Projectleider/penvoerder: Dr. W.M.C. van Roon-Mom (LUMC)  
Project titel: Development and clinical evaluation of a RNA-targeting therapy for Spinocerebellar Ataxia type 1  
Looptijd: 72 maanden

SCA1 is een zeldzame, onbehandelbare hersenaandoening die leidt tot progressieve immobiliteit en vroege dood. Hersenschade bevindt zich voornamelijk in de kleine hersenen en hersenstam en wordt veroorzaakt door een fout ataxine-1 eiwit. Dit project onderzoekt een nieuwe behandeling die de aanmaak van het schadelijke ataxine-1 eiwit remt, waardoor de hersenschade mogelijk beperkt en zelfs voorkomen kan worden. De ontwikkeling van deze behandeling zal eerst plaatsvinden in het laboratorium, waarna de stap naar de kliniek gezet zal worden. Gelijktijdig zal het ziektebeloop in patiënten in kaart gebracht worden. Met beeldvormend hersenonderzoek en onderzoek in bloed en hersenvloeistof zal er gezocht worden naar nieuwe manieren om het beloop van de ziekte te meten. Het uiteindelijke doel is een klinische studie in een klein aantal patiënten waarbij de veiligheid van de therapie vastgesteld zal worden. Lukt dit, dan kan daarna gekeken worden naar het effect op het beloop van de ziekte.

Dossiernummer: 40-44600-98-611  
Projectleider/penvoerder: Dr. S. Mastenbroek (Amsterdam UMC)  
Project titel: An evidence-based, open source embryo culture medium for in vitro fertilization.  
Looptijd: 60 maanden

IVF wordt als behandeling aangeboden aan koppels met een onvervulde kindervens. Op dit moment is 1 op de 30 kinderen geboren in Nederland tot stand gekomen met behulp van IVF. Helaas zijn lang niet alle IVF behandelingen succesvol. De vloeistof waarin embryo's in het laboratorium groeien tijdens een IVF-behandeling heeft invloed op het slagen van de behandeling. Maar de ideale samenstelling van zo'n kweekmedium is ondanks het veelvuldig gebruik van IVF nog niet bekend. Recent hebben de onderzoekers van dit project in de baarmoeder van vrouwen allerlei metingen uitgevoerd, precies op het moment dat normaal gesproken een embryo zich innestelt. Zij zagen toen dat de omstandigheden in de baarmoeder niet gelijk zijn aan de condities die in het laboratorium gebruikt worden voor het kweken van embryo's. In dit project vertalen de onderzoekers deze nieuwe inzichten in een nieuw embryo kweekmedium met als doel de IVF behandeling effectiever te maken.

Dossiernummer: 40-44600-98-616  
Projectleider/penvoerder: Prof. dr. G.A. Meijer (NKI)  
Project titel: WGS Implementation in standard cancer Diagnostics for Each cancer patient (WIDE)  
Looptijd: 36 maanden

Gepersonaliseerde kankerbehandelingen zijn sterk in opkomst waarbij de keuze voor een bepaalde behandeling is gebaseerd op afwijkingen in het DNA van de tumor. Het aantal afwijkingen dat getest kan worden neemt sterk toe waardoor de diagnostiek tijdrovender en kostbaarder wordt. Bovendien duurt het lang voordat een nieuwe test kan worden toegevoegd aan de routine diagnostiek. Daarom is er een sterke behoefte aan één techniek die alle DNA afwijkingen van de tumor meet. Een allesomvattende techniek, Whole Genome Sequencing (WGS), is door de snel dalende kosten toegankelijk geworden voor implementatie in de diagnostiek. Het doel van de WIDE studie is om de haalbaarheid, kwaliteit en toegevoegde waarde van WGS te toetsen in de routine diagnostiek bij 1200 patiënten met uitgezaaide ziekte. We streven er met de WIDE studie naar om een weg te banen voor implementatie van WGS in de routine diagnostiek zodat elke kankerpatiënt een op maat gemaakte behandeling kan worden aangeboden.

Dossiernummer: 40-44600-98-802  
Projectleider/penvoerder: Prof. Dr. J.P. Medema (Amsterdam UMC)  
Project titel: A randomized phase II study of pulsatile high-dose sunitinib versus TAS-102 in patients with metastatic colorectal carcinoma (mCRC).  
Looptijd: 48 maanden

Medicijnen worden bijna altijd in een standaard schema toegediend, het is onduidelijk of dit ook altijd het meest effectieve schema is. Sunitinib, enzym-remmer (kinaseremmer) is ooit ontwikkeld om bloedvaten van tumoren te remmen. Bij hogere concentraties remt het ook direct de groei van tumoren. Recent hebben we aangetoond dat sunitinib, in plaats van dagelijks, ook intermitterend (1x per 2 weken) in hoge dosis kan worden toegediend. Dit innovatieve doseringsschema van sunitinib toonde zeer hoopvolle resultaten bij patiënten met uitgezaaide dikke darmkanker. Doel: Wij willen de behandeling van patiënten met uitgezaaid dikke darmkanker verbeteren door intermitterend hoge dosis sunitinib te vergelijken met de huidige TAS-102 (Lonsurf) standaardbehandeling. Met behulp van potentiële biomarkers en tumorkenmerken gaan wij ook het effect van deze behandelingen proberen te voorspellen. Zo hopen we in de toekomst de behandeling verder te personaliseren en onnodige bijwerkingen te voorkomen.

## ZonMw/ Aidsfonds

Dossiernummer: 40-44600-98-333  
Projectleider/penvoerder: Dr. M. Nijhuis (UMCU)  
Project titel: NL4Cure: bridging shock and kill strategies  
Fonds: Aidsfonds  
Looptijd: 48 maanden

NL4Cure: HIV wakker schudden en verwijderen: samenwerken om genezing te vinden.

Met hiv-remmers kun je hiv behandelen, maar niet genezen. Het virus nestelt zich direct na infectie in het DNA van de afweercellen en vormt het zogenaamde virale reservoir. Het nadeel is, dat de reservoircellen het virus weer gaan verspreiden zodra met hiv-remmers wordt gestopt. Hierdoor blijven mensen met hiv hun hele leven afhankelijk van medicijnen. Om hiv te genezen, moet dus het virale reservoir opgeruimd worden.

In dit project gaan we onze expertise bundelen om hiv in de reservoircellen wakker te schudden en het immuun systeem te stimuleren. Zodra de reservoircellen virus aanmaken kan het afweersysteem ze herkennen en er tegen in actie komen. Verschillende combinaties van medicijnen zullen eerst worden onderzocht in het laboratorium. Vervolgens zal dan de meest veelbelovende strategie worden geëvalueerd wat betreft veiligheid en effectiviteit in een klinische studie in hiv-positieve personen.

## ZonMw/ Epilepsiefonds

Dossiernummer: 40-44600-98-312  
Projectleider/penvoerder: Dr. J.F.A. Jansen (Maastricht UMC)  
Project titel: Blood-brain barrier leakage as a predictive factor for post-stroke epilepsy; a translational neuroimaging study  
Fonds: Epilepsiefonds  
Looptijd: 48 maanden

Bij ouderen is een beroerte de meest voorkomende oorzaak van nieuw ontstane epilepsie. Het is echter nog onvoldoende bekend welke biologische factoren hierop van invloed zijn. Binnen dit project willen wij aantonen hoe de bloed-hersenbarrière (BHB) betrokken is bij het ontstaan van epilepsie na een beroerte. En of de veranderingen in BHB het ontstaan van epilepsie kunnen voorspellen. Met een nieuwe geavanceerde MRI-techniek is het mogelijk om op een niet belastende manier informatie over de BHB te verkrijgen. In patiënten met een beroerte wordt deze techniek gebruikt om te onderzoeken of veranderingen in de BHB het ontstaan van epilepsie voorspeld kan worden. Om aan te tonen hoe de BHB betrokken is bij het ontstaan van epilepsie na een beroerte, wordt in een preklinisch beroerte model de invloed van de doorlaatbaarheid van de BHB op het ontstaan van epilepsie onderzocht. Tevens zal in dit model onderzocht worden wat het effect is van het manipuleren van de BHB op de ontwikkeling van epilepsie.

## ZonMw/ Hartstichting

Dossiernummer: 40-44600-98-327  
Projectleider/penvoerder: Dr. M. Meine (UMC)  
Project titel: ADVanced Image Supported IEft ventricular lead placement in Cardiac Resynchronization Therapy: ADVISE-CRT II  
Fonds: Hartstichting  
Looptijd: 36 maanden

Cardiale resynchronisatie therapie (CRT) is een behandeling voor patiënten met hartfalen waarbij de hartspeer niet gelijkmatig samentrekt en daardoor niet goed pompt. Via de implantatie van pacemakerdraden die het hart stimuleren, verbetert de hartfunctie en daarmee de levenskwaliteit en overlevingskansen van de patiënten. Helaas heeft 25-40% van de CRT patiënten onvoldoende baat van deze behandeling. Een belangrijke oorzaak

daarvan is een niet optimaal geplaatste linker kamer draad. Als de draad te dicht bij een beschadigd gebied (infarct) ligt, werkt de CRT niet goed. Stimulatie van een vertraagd gebied leidt juist tot verbetering van de pompfunctie. Met de CARTBox software, ontwikkeld door het bedrijf CART-Tech i.s.m. met UMC Utrecht, kan nu voor iedere patiënt de beste plek voor de draad bepaald en gevisualiseerd worden tijdens de implantatie. In de ADVISE-CRT II studie onderzoeken we of de CRT-draad vaker op de juiste plaats geïmplanteerd wordt dan bij implantaties zonder CARTBox.

Dossiernummer: 40-44600-98-301  
Projectleider/penvoerder: Prof. dr. C.L. Mummery (LUMC)  
Project titel: Treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia through drug repurposing  
Fonds: Hartstichting  
Looptijd: 36 maanden

De ziekte van Rendu-Osler-Weber (ROW) is een erfelijke ziekte van de bloedvaten, die bij ongeveer 1/5000 mensen voorkomt. ROW gaat gepaard met verwijde haarvaten op de huid en slijmvliezen, spontane bloedneuzen en grotere vaatafwijkingen in de longen, hersenen en lever. De spontane bloedneuzen leiden tot bloedarmoede en verlies van kwaliteit van leven. Er is geen eenduidige behandeling: de grote vaatafwijkingen in de longen of hersenen worden behandeld door afwijkende bloedvaten af te sluiten maar voor de bloedneuzen geldt dat geen van de huidige behandelingen goed werken. Het doel van dit project is nieuwe behandelingen te evalueren gebaseerd op medicijnen die worden voorgeschreven voor andere aandoeningen. Preklinisch onderzoek heeft laten zien dat de mechanismen waarop deze medicijnen aangrijpen, ook een rol spelen bij ROW. En derhalve verwachten we dat deze medicijnen effectief kunnen zijn bij ROW.

## ZonMw/ Hersenstichting

Dossiernummer: 40-44600-98-328  
Projectleider/penvoerder: Prof. dr. drs. M.J.H. Wermer (LUMC)  
Project titel: BATMAN - antiBiotics Against AMYloid ANgiopathy  
Fonds: Hersenstichting  
Looptijd: 36 maanden

Een veelvoorkomende oorzaak van een hersenbloeding bij ouderen is sporadische (niet-erfelijke) cerebrale amyloid angiopathie (CAA). Bij CAA stapelt een eiwit (amyloïd-beta) zich op in kleine hersenvaten waardoor ze sneller kapot gaan. Rndom Katwijk komt een erfelijke vorm voor (HCHWA-D of de Katwijkse ziekte). Uit onderzoek weten we dat ontsteking veel voorkomt bij CAA en waarschijnlijk een rol speelt bij het ontstaan van hersenbloedingen. Minocycline is een antibioticum dat ontstekingsreacties in de hersenen kan tegengaan en de vaatwand versterkt. In muisexperimenten bleek dat minocycline bloedingen bij CAA kan voorkomen. Wij gaan onderzoeken of minocycline ontsteking en andere vaatwandreacties in de hersenen bij CAA kan remmen. Patiënten worden zes maanden behandeld waarna ontstekingsfactoren in het hersenvocht worden onderzocht. We hopen inzicht te krijgen in het effect van het remmen van ontsteking bij CAA en hiermee een eerste stap te zetten in de preventie van hersenbloedingen.

Dossiernummer: 40-44600-98-303  
Projectleider/penvoerder: Dr. N.I. Wolf (Amsterdam UMC)  
Project titel: Deferiprone and Pelizaeus-Merzbacher disease: the first therapeutic trial  
Fonds: Hersenstichting  
Looptijd: 36 maanden

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher (PMD) is een erfelijke wittestofziekte. Verschijnselen (oogtrillen, spasticiteit, rolstoelafhankelijkheid) beginnen op de babyleeftijd. Tot de late kindertijd kunnen patiënten kleine stapjes vooruit maken; vanaf deze leeftijd begint echter een langzame achteruitgang. Bij PMD kan in de hersenen weinig tot geen myeline, het isolatiemateriaal van de zenuwvezels, worden aangemaakt. Dit kan met een MRI worden aangetoond. In preklinisch onderzoek is aangetoond dat Deferiprone, een voor een andere aandoening geregistreerd medicijn, de aanmaak van myeline en de levensverwachting van PMD muizen verbeterd. In ons onderzoek willen we het effect van Deferiprone op de hersenen en de klinische verschijnselen bij kinderen met PMD onderzoeken. Hiervoor zullen we gedurende 2 jaar een groep van 15-20 jonge PMD patiënten behandelen en hun ontwikkeling en MRI volgen.

Dossiernummer: 40-44600-98-311  
Projectleider/penvoerder: Prof. dr. J.H.H.J. Prickaerts (UM)  
Project titel: Deferiprone and Pelizaeus-Merzbacher disease: the first therapeutic trial  
Fonds: Hersenstichting  
Looptijd: 48 maanden

Onze samenleving wordt geconfronteerd met een toenemend aantal patiënten met de ziekte van Alzheimer. Geneesmiddelen die beschikbaar zijn voor de behandeling van cognitieve stoornissen bij de ziekte van Alzheimer zijn echter schaars, hebben beperkte werkzaamheid en ernstige bijwerkingen. Milde cognitieve stoornissen (Mild Cognitive Impairment; MCI) komen zelfs 2 tot 3 maal vaker voor dan Alzheimer, terwijl er voor deze patiënten helemaal geen behandeling beschikbaar is. Patiënten met MCI met het hoogste risico voor het krijgen van de diagnose Alzheimer, krijgen een half jaar lang elke dag een roflumilast tablet. Roflumilast is een zogenaamde

PDE4 remmer die de hersenfuncties verbetert. Het doel van de studie is om aan te tonen dat chronische behandeling met roflumilast het cognitieve functioneren en dan met name het geheugen verbetert van MCI patiënten. Tevens wordt onderzocht wat dit betekent voor het dagelijkse functioneren en kwaliteit van leven van deze patiënten.

Dossiernummer: 40-44600-98-323  
Projectleider/penvoerder: Prof. O.C.M. Sibon (UMCG)  
Project titel: A phase-II study of a Food-For-Special-Medical-Purposes (FSMP) for Pantothenate-Kinase-Associated-Neurodegeneration (PKAN), enabling a cost- and time-effective approach to treat the disease  
Fonds: Hersenstichting  
Looptijd: 48 maanden

Pantothenate Kinase-geassocieerde Neurodegeneratie (PKAN) is een zeldzame erfelijke hersenziekte waarvoor geen effectieve behandeling mogelijk is. De ziekte wordt gekenmerkt door ernstige bewegingsstoornissen, met name algehele spierstijfheid met ernstige pijnlijke krampen, maar ook cognitieve problemen, psychiatrische klachten en een toename van ijzer in bepaalde gebieden van de hersenen. Kinderen verliezen vaak het vermogen om onafhankelijk te kunnen bewegen voordat ze tien jaar oud zijn en vele sterven voordat ze de leeftijd van vijftien jaar hebben bereikt. Tot op heden is er geen effectieve behandeling voor deze voortschrijdende, invaliderende, pijnlijke en dodelijke hersenziekte. Recentelijk hebben de aanvragers in samenwerking met Amerikaanse onderzoekers een mogelijke behandeling gevonden voor PKAN. Deze behandeling is succesvol in diermodellen voor PKAN. In dit project zal met een klinische studie bepaald worden of PKAN patiënten deze innovatieve behandeling goed verdragen.

## ZonMw/ MS Research

Dossiernummer: 40-44600-98-326  
Projectleider/penvoerder: Dr. ir. H. Vrenken (Amsterdam UMC)  
Project titel: AMS2: Accurate Multiple Sclerosis Atrophy Measurement System  
Fonds: MS Research  
Looptijd: 48 maanden

Bij multiple sclerose krimpen de hersenen door beschadigingen die door de ziekte optreden. Een aantal moderne geneesmiddelen remt deze krimp af. De behandeling van patiënten kan verbeterd worden als informatie over de hersenkrimp door de neuroloog kan worden meegewogen. Als ondanks de behandeling de hersenkrimp doorzet, kan een verandering van behandeling overwogen worden. Op dit moment wordt zulke informatie helaas niet gebruikt. Een belangrijke rol hierbij spelen de verschillen tussen MRI-scanners. Met MRI is het hersenvolume te meten, maar de uitkomst van deze meting hangt af van de scanner en de meetinstellingen waarmee de afbeeldingen gemaakt zijn. In dit project ontwikkelen en testen we een nieuwe methode om dit probleem op te lossen. Doel van het onderzoek is het testen van de voorgestelde methode in de praktijk. We doen dit door patiënten op meerdere scanners te scannen en de volumemetingen te standaardiseren met onze nieuwe methode.

## ZonMw/ ReumaNederland

Dossiernummer: 40-44600-98-302  
Projectleider/penvoerder: Prof. dr. T.R.D.J. Radstake (UMC)  
Project titel: Leflunomide/hydroxychloroquine combination therapy for primary Sjögren's syndrome (RepurpSS-II): a double-blind randomized placebo-controlled phase IIb study to determine efficacy, safety and molecular fingerprints for therapy response  
Fonds: ReumaNederland  
Looptijd: 48 maanden

In het UMC Utrecht zal een klinische studie (RepurpSS-II) starten met als doel in Sjögren patiënten de effectiviteit te bevestigen van een slimme combinatie van bestaande en goedkope ontstekingsremmers: Leflunomide en Hydroxychloroquine. In een eerdere bemoedigende klinische studie had deze combinatie therapie positieve resultaten op diverse ziekteactiviteit maten, inclusief ontsteking, droogte, moeheid en pijn in patiënten met Sjögren. Daarnaast kon de therapie worden voorspeld worden door bloedanalyses. In een grotere placebogecontroleerde studie zal getracht worden effectiviteit, veiligheid en voorspellende biomarkers te bevestigen. Daarnaast zal de moleculaire profilering ertoe bijdragen dat processen die ten grondslag liggen aan het niet reageren op de therapie kunnen worden gebruikt voor andere meer gerichte behandelingen.

Dossiernummer: 40-44600-98-338  
Projectleider/penvoerder: Dr. M.C. Vonk (Radboudumc)  
Project titel:  
Fonds: ReumaNederland  
Looptijd: 36 maanden

Systemische sclerose (SSc) is een zeldzame auto-immuun ziekte, waarbij immuuncellen bekend als T cellen het bindweefsel van het eigen lichaam aanvallen. Dit kan leiden tot blijvende schade, invaliditeit en zelfs de dood. Bij patiënten met een slechte prognose heeft een stamceltransplantatie een verbetering van de overleving op groepsniveau aangetoond, maar dit gaat gepaard met een 10% sterfte risico door de behandeling zelf. TASER onderzoekt een hoopvol alternatief: T-Guard. Dit middel kan het immuunsysteem 'resetten' door tijdelijk T-cellen op te ruimen, met een voorkeur voor geactiveerde T cellen. T-Guard is momenteel in ontwikkeling voor levensbedreigende afstoting na beenmergtransplantatie, een ziekte die ook wordt gedreven door T-cellen (in dit geval van de donor en gericht tegen de ontvanger). In TASER wordt onderzocht of T-Guard ook de fout geactiveerde T-cellen in SSc patiënten kan verwijderen, zodat de immuunbalans herstelt, de ziekte uitdooft en de patiënt herstelt.

## **ZonMw/ Topsector LSH**

Dossiernummer: 40-44600-98-330  
Projectleider/penvoerder: Dr. R. van de Berg (MUMC)  
Project titel: VertiGO! – In balans met het kunstmatig evenwichtsorgaan  
Fonds: Topsector LSH  
Looptijd: 48 maanden

Ernstige en blijvende uitval van het evenwichtssysteem is zeer invaliderend en komt bij ongeveer 500.000 mensen in Europa voor. Momenteel is het niet behandelbaar. De VertiGO! trial zal de beschikbaarheid van de behandeling met een kunstmatig evenwichtsorgaan, oftewel vestibulaire implanteerbare prothese (VI), versnellen. Het bestaande consortium waarin universiteiten, patiënten en een hulpmiddelenbedrijf participeren, zal 8 patiënten implanteren met een nieuwe versie van de VI. De patiënten zullen twee weken lang gevolgd worden in een klinische omgeving om vast te stellen dat dagelijks VI gebruik veilig en effectief is. De onderzoeksopzet is gecontroleerd, gerandomiseerd en deels geblindeerd. Behalve een objectivering van een verbeterde evenwichtsfunctie, wordt er een voorlopige inschatting gemaakt van het kosten-baten perspectief en worden persoonlijke ervaringen geïnventariseerd. De VI zou tevens kunnen leiden tot toegenomen zelfredzaamheid, autonomie en kwaliteit van leven, resulterend in een verbetering in maatschappelijke participatie. Bij slagen van de VertiGO! trial volgt een pre-market clinical trial.

---

ZonMw stimuleert  
gezondheidsonderzoek en  
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
info@zonmw.nl  
www.zonmw.nl