

Augustus 2012

MD Fonds financiert tien onderzoeksprojecten

Door Hein van der Hart, voorzitter

Voor het vijfde achtereenvolgende jaar heeft de organisatie UitZicht de in Nederland werkzame oogheelkundige wetenschappelijke onderzoekers begin dit jaar uitgenodigd voorstellen in te dienen om een subsidie te verkrijgen voor hun onderzoek.

UitZicht is een samenwerkingsverband van tien fondsen, waaronder het MD Fonds, die zich sterk maken voor de financiering van oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek van topkwaliteit. Dit heeft geresulteerd in een recordaanmelding van 45 projecten, waarvan 19 betrekking hadden op onderzoek op het terrein van MaculaDegeneratie.

In het eerste halfjaar van 2012 is een zorgvuldige uitgewerkte procedure uitgevoerd om tot een gedegen beoordeling van de kwaliteit van de voorstellen te komen. Daarbij is een grote groep reviewers, allen uiteraard zeer deskundig op het oogheelkundige vakgebied, gevraagd de projectvoorstellen kritisch te beoordelen. Verder is elk project beoordeeld door een panel vanuit Viziris; dat beoordeelt de relevantie van de aanvragen voor de praktijk voor mensen met een visuele beperking. Na wederhoor van de onderzoekers zijn de 19 MD-projectvoorstellen met de beoordelingen toegezonden aan het bestuur van het MD Fonds. Uiteindelijk beslist het bestuur van elk afzonderlijk fonds welke projecten met welk bedrag zullen worden gesubsidieerd.

In het algemeen bleek dit jaar dat niet alleen meer projecten maar ook kwalitatief betere projecten te zijn aangeboden aan UitZicht

en daarmee ook aan het MD Fonds.

Na zorgvuldige afweging en na kennis te hebben genomen van de verschillende beoordelingen, heeft het bestuur van het MD Fonds besloten aan tien projecten een subsidie uiteenlopend van €10.000 tot € 95.000 per project te verstrekken.

Het gaat om de volgende oogheelkundige wetenschappelijke projecten op het gebied van MaculaDegeneratie:

- **Projectnr. 2012-11: Het effect van luteïne inname op de spiegel van ontstekingsfactoren bij MD.**
Projectleider: prof.dr. A. Kylstra, Rijksuniversiteit Maastricht.
Subsidie: € 20.000.
- **Projectnr. 2012-17: Molecular regulation of angiogenic tip cells in neovascular age-related macular degeneration.**
Projectleider: prof.dr. R.O. Schlingemann, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.
Subsidie: € 50.000.
- **Projectnr. 2012-19: Prediction model for the development of age-related macular degeneration.**
Projectleider: prof.dr. C.B. Hoyng, Universitair Medisch Centrum Nijmegen.
Subsidie: € 95.000.
- **Projectnr. 2012-23: Kosteneffectief genereren van AMD muismodellen met innovatieve Zinc-Finger Nuclease technologie.**
Projectleider: dr. Th.G.M.F. Gorgels, Nederlands Instituut van Neurowetenschappen (NIN) Amsterdam.
Subsidie: € 35.000.

- **Projectnr. 2012-26: Long-term clinical follow-up study of patients and families with choroideremia for future clinical trials.**

Projectleider: dr. M.J. van Schooneveld, Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN) Amsterdam.
Subsidie: € 10.000.

- **Projectnr. 2012-38: Literature review and retrospective study of recombinant tissue plasminogen activator used for displacement of submacular hemorrhages in patients with age-related macular degeneration.**

Projectleider: prof.dr. J.C. van Meurs, Erasmus Universitair Medisch Centrum, Oogziekenhuis Rotterdam, Rotterdam Ophthalmic Institute.
Subsidie: € 40.000.

- **Projectnr. 2012-39: Centrale sereuze chorioretinopathie (serosa): wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken en optimale behandeling.**

Projectleider: dr. C.J.F. Boon, Radboud Medisch Centrum Universiteit Nijmegen.
Subsidie: € 35.000.

- **Projectnr. 2012-41: Detection and grading of Retinal Angiomatous Proliferation (RAP) using 1050 nm Doppler OCT.**

Projectleider: prof.dr. J.F. de Boer, Vrije Universiteit Amsterdam
Subsidie: € 30.000.

- **Projectnr. 2012-45: : Myopie-ontwikkeling bij kinderen.** Projectleider: prof.dr. C.C.F. Klaver, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam.
Subsidie: € 20.000.

- **Projectnr. 2012-46: Scherp zicht op het slechziende brein: toepassing van een nieuwe functionele connectiviteitsmethode om corticale veranderingen samenhangend met gezichtsveld-defecten ten gevolge van retinale aandoeningen vast te stellen.**

Projectleider: dr. F.W. Cornelissen, Universitair Medisch Centrum Groningen.
Subsidie: € 15.000.

In deze en de komende nummers van de Nieuwsbrief van het MD Fonds krijgen de projectleiders de gelegenheid een korte en toegankelijke samenvatting van hun onderzoekproject te publiceren.

In totaal heeft het MD Fonds dit jaar een bedrag van € 350.000 aan oogheelkundig wetenschappelijk onderzoek op het gebied van MD besteed. Nooit eerder werd door het bestuur besloten over een bedrag van die omvang, noch over een dergelijk aantal projecten. Daartoe is het fondsbestuur in staat gesteld door de voortgaande stroom van bijdragen van haar donateurs. Zonder hen zou dit niet mogelijk zijn geweest! Het bestuur zal er vanzelfsprekend alles aan blijven doen om er op toe te zien dat uw bijdragen een effectieve besteding in het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van MD zullen blijken te zijn.

Intussen blijkt dat er nog lang niet genoeg geld bijeen is gebracht om alle als goed beoordeelde voorstellen te kunnen financieren. Veel goed onderzoek blijft daardoor op de plank liggen. Dat is natuurlijk heel jammer en toont aan dat nog veel bijdragen van donateurs nodig zullen zijn om het werk van de top oogheelkundigen in Nederland tot uitvoering te laten brengen en daarmee meer kennis en inzicht te verkrijgen in het ontstaan en het behandelen van MD.



Het effect van luteïne inname op de spiegel van ontstekingsfactoren bij MaculaDegeneratie

Projectleider: prof.dr. A. Kylstra, Rijksuniversiteit Maastricht

Projectnr. 2012-11 – subsidie € 20.000



De afdeling Oogheelkunde van het Academisch Ziekenhuis van de Universiteit Maastricht verricht al meerdere jaren wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken en behandeling van MaculaDegeneratie (MD). Eén van de onderwerpen waar de afdeling zich mee bezig houdt, betreft de rol van antioxidanten zoals luteïne en zeaxanthine.

Om dit nader te onderzoeken heeft de afdeling bij diverse fondsen subsidie aangevraagd en meerdere fondsen waaronder het MD Fonds hebben inmiddels gelden toegezegd om dit onderzoek de komende jaren te financieren. Hieronder worden de achtergronden van het onderzoek beschreven, dat onder leiding van dr. Tos Berendschot en prof.dr. Aize Kijlstra staat.

MD is niet zoals we vroeger dachten alleen maar een verouderingsproces. Intussen is duidelijk geworden dat het een ontstekingsziekte is, waarbij naast erfelijke factoren ook omgevingsfactoren zoals roken en voeding een belangrijke rol spelen. In voeding zijn het vooral de zogenaamde antioxidanten die van belang zijn bij het mogelijk tegengaan van MD. Zo is recent bekend geworden dat mensen met een erfelijke aanleg voor MD het risico op het krijgen van deze oogheelkundige aandoening kunnen verminderen door een dieet rijk aan antioxidanten te eten.

Hoe antioxidanten MD exact tegengaan, is nog onbekend en is het doel van onze studie. Wij zijn van mening dat antioxidanten niet alleen in het oog zelf maar ook in de rest van het lichaam een rol kunnen spelen bij het bestrijden van de ziekte. Om dit te onderbouwen richten we ons onderzoek daarom niet alleen op het oog, maar willen we ook de rest van het lichaam erbij betrekken. Dit doen we door in het bloed van proefpersonen naar veranderingen van een aantal biomarkers te kijken.

Wat zijn de huidige aanwijzingen dat er bij MD meer aan de hand is dan in het oog zelf? Recent is door verschillende onderzoeksgroepen aangetoond dat er in het bloed van MD-patiënten een hoger gehalte aan ontsteking gerelateerde biomarkers wordt gevonden ten opzichte van controlepersonen. Dit betreft onder andere biomarkers van het immuunsysteem zoals bepaalde interleukines, maar ook is aangetoond dat het gehalte van biomarkers behorende tot het complementsysteem verhoogd is. De rol van het complementsysteem bij het ontstaan van MD wordt nog eens onderstreept door het feit dat recent duidelijk is geworden dat de sterkste genetische predispositie voor MD in de hoek van het complementsysteem (CFH gen) blijkt te liggen. Mensen met deze erfelijke aanleg hebben een sterker ontstekingsproces in het netvlies dan degenen die deze factor niet dragen. De aanwezigheid van voldoende antioxidanten uit de voeding zou het

ontstekingsproces in toom kunnen houden door de schadelijke zuurstofradicalen die tijdens dit proces ontstaan weg te vangen.

Aangezien het volgen van het effect van antioxidanten op het ontstekingsproces in het oog en vooral bij MD tijdrovende meetmethoden benodigd, willen wij onderzoeken of dit ook weerspiegeld kan worden door middel van simpele analyse van biomarkers in het bloed. Als onze hypothese juist is, verwachten we bij proefpersonen die een luteïnesupplement slikken een daling van bepaalde biomarkers in het bloed.

Voor dit onderzoek willen we gebruikmaken van eerdere interventiestudies die we in de afgelopen jaren hebben uitgevoerd bij proefpersonen met een voorstadium van MD die gedurende 12 maanden of luteïne of een placebo hebben gekregen. Bij al deze proefpersonen is bloed afgenomen. In deze bloedmonsters gaan we met nieuwe technieken een groot aantal verschillende biomarkers meten.

Nu de financiering van dit project rond is, verwachten we de komende maanden met het project aan de slag te kunnen gaan. In de loop van 2013 hopen we de eerste resultaten te kunnen rapporteren.

Centrale sereuze chorioretinopathie (serosa): wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken en optimale behandeling

Projectleider: dr. C.J.F. Boon, Radboud Medisch Centrum Universiteit Nijmegen.

Projectnr. 2012-39 – subsidie € 35.000



Centrale sereuze chorioretinopathie, kortweg serosa genoemd, is een zeer eigenaardige vorm van MaculaDegeneratie. Serosa kan net als Leeftijdgebonden MaculaDegeneratie (LMD) uiteindelijk leiden tot een blijvende daling van de gezichtscherpte, waarbij mensen moeite krijgen met lezen, gezichten herkennen, kleur- en contrastzien, etc.

Los van deze overeenkomsten is serosa een volstrekt ander ziektebeeld dan LMD: mensen zijn jonger als de ziekte optreedt, er is meestal geen sprake van afvalstofophoping onder het netvlies (drusen) zoals bij LMD en de vocht lekkage

wordt niet veroorzaakt door ingroei van abnormale bloedvaten. Hoe de ziekte dan wél ontstaat is nog grotendeels onbekend, terwijl deze oogziekte toch regelmatig voorkomt. Gek genoeg is er tot nu toe vrij weinig wetenschappelijk onderzoek verricht naar serosa: je zou het een “vergeten vorm van MD” kunnen noemen. Dankzij subsidie van het MD Fonds kan in het UMC St Radboud grondig onderzoek worden opgezet naar de oorzaken en optimale behandelstrategie van centrale sereuze chorioretinopathie.

Over de oorzaken van serosa is dus weinig bekend. Er bestaat een vorm met acute vocht lekkage (met een doorgaans betere prognose) en een chronische vorm, die door

de langdurige ophoping van vocht onder het netvlies kan leiden tot flinke aantasting van de kwaliteit van het zien. Er is bekend dat serosa kan worden uitgelokt door medicijnen die corticosteroïden (bijvoorbeeld prednison) bevatten, maar alleen bij mensen die hier blijkbaar vatbaar voor zijn. Veel patiënten hebben de oogziekte echter gekregen zonder dat zij dergelijke medicatie gebruiken. Blijkbaar moet er dus toch sprake zijn van een bepaalde aanleg, die mogelijk erfelijk kan zijn.

In ons wetenschappelijk onderzoek willen we speuren naar erfelijke factoren, die een rol zouden kunnen spelen in het ontstaan van chronische serosa. Dit genetisch onderzoek zullen wij doen in de grote groep van patiënten met chronische serosa die nu op onze afdeling bekend is, evenals in grote families met serosa. Het komende jaar zal intensief onderzoek worden gedaan naar mogelijke genetische factoren, door promovendus drs. Myrte Breukink, onder leiding van dr. Camiel Boon (oogarts), dr. Anneke den Hollander (moleculair geneticus) en professor Carel Hoyng (oogarts).

Naast het onderzoek naar mogelijke genetische factoren in het ontstaan van

serosa, kunnen wij mede door de bijdrage van het MD Fonds ook gaan onderzoeken wat de optimale behandeling voor chronische serosa is. Hier is immers ook weinig over bekend. Onze Nijmeegse onderzoeksgroep heeft hiervoor een zogenaamde prospectief behandelprotocol opgesteld. Alle serosa-patiënten worden volgens dit vaste protocol behandeld, zodat op termijn een veel betere uitspraak kan worden gedaan over de effectiviteit van de therapie dan tot nu toe mogelijk was. Een dergelijk prospectief behandelprotocol is tot nu toe nog nooit onderzocht. Zowel het genetisch onderzoek als het prospectieve onderzoek naar de optimale behandeling zijn wereldwijd dus uniek.

Wat het onderzoek verder bijzonder maakt, is de geplande samenwerking met de universitaire ziekenhuizen van Oxford (Verenigd Koninkrijk) en Keulen (Duitsland). Dr. Camiel Boon heeft een prestigieuze Nederlandse en Europese beurs gekregen om vanaf augustus 2012 gedurende een jaar onderzoek naar serosa en familiale LMD op te zetten aan de Universiteit van Oxford, in samenwerking met Nijmegen en Keulen.

Over de uitkomsten van het onderzoek wordt u te zijner tijd uiteraard geïnformeerd.

Het bestuur van het MD Fonds bedankt de leden van de MD Vereniging voor de donatie van hun reiskostenvergoeding naar de landelijke dag in Utrecht. Het totaalbedrag dat door de vereniging aan het fonds is overgemaakt, bedraagt € 1.154,28.



Proefdieren op maat voor LDM-onderzoek met innovatieve Zinc-Finger Nuclease technologie

*Projectleider: Dr. Th.G.M.F. Gorgels, Nederlands Instituut van Neurowetenschappen (NIN)
Amsterdam*

Project 2012-23 - Subsidie: € 35.000



Leeftijdgebonden MaculaDegeneratie (LMD) is een oogaandoening die zich kenmerkt door aantasting van het middelste deel van het netvlies: de gele vlek ofwel de

macula. De macula zorgt voor waarneming van fijne details. Dit is nodig voor bijvoorbeeld lezen, televisiekijken, autorijden en het herkennen van gezichten. LDM komt met name bij oudere mensen voor en is een van de belangrijkste oorzaken van slechtheid bij personen boven 55 jaar. Een afdoende geneeswijze is nog niet beschikbaar.

De oogaandoening openbaart zich aan de patiënt als een vervorming of een wazige of donkere vlek in het middelste deel van het gezichtsveld. De oogarts kan bij een patiënt met een lampje via de pupil in het oog kijken en ziet dan afwijkingen in de lichtgevoelige zintuigcellen en de pigmentcellen van het netvlies. Achter deze waarneming van ziekteverschijnselen gaat het eigenlijke ziekteproces schuil. Dit speelt zich af in de cellen van het netvlies en ontstaat door een verkeerde (samen-) werking van cellen en moleculen. In dit onderzoeksproject onderzoeken wij deze verkeerde samenwerking met als uiteindelijke doel een geneesmiddel te ontwikkelen om het proces te stoppen of terug te draaien.

Op de afdeling Ophthalmogenetica (hoofd prof. A. Bergen) van het NIN loopt sinds een aantal jaren een breed opgezet onderzoek aan LMD. De basis voor dit onderzoek is gelegd door onderzoek aan menselijke donorogen. Hieruit bleek dat de molecuulsamenstelling van de macula verschilde tussen donorogen met LMD en donorogen zonder LMD. Een klein aantal van deze moleculen kwam meer of juist minder voor bij LMD. We hebben van deze moleculen (eiwitten) alle gegevens opgezocht over de processen en chemische reacties waarbij ze betrokken zijn. Vervolgens hebben we deze gegevens samengebracht in een model waarin de onderlinge samenwerking en de chemische reacties zichtbaar zijn. Dit model vertegenwoordigt volgens ons de ontstaanswijze van LMD (Prof. Bergen ontving voor dit onderzoek de ZonMw-Parelprijs in 2010).

Dit model is weliswaar op concrete onderzoeksgegevens gestoeld, maar is toch nog slechts een veronderstelling van hoe het er in werkelijkheid aan toe gaat. Deze veronderstelling moet nog op waarheid getest worden. Voor dit nieuwe onderzoeksvoorstel hebben we drie eiwitten uitgezocht die sleutelposities in dit model voor LMD innemen. Van deze drie eiwitten willen we de rol die ze spelen bij LMD experimenteel bevestigen. Het gaat om twee eiwitten die een rol spelen bij bescherming tegen oxidatie en een eiwit

dat zorgt voor transport van bepaalde moleculen. Interessant is dat dit laatste eiwit ook betrokken lijkt bij een vorm van retinitis pigmentosa.

Aangezien het oog ingewikkeld opgebouwd is uit vele, zeer uiteenlopende typen cellen, kan dit onderzoek eigenlijk alleen maar uitgevoerd worden in het complete en intacte oog van een proefdier. Wij hebben hiervoor de muis gekozen.

In het kader van het huidige project zullen we muizen maken die deze drie LMD eiwitten niet kunnen maken. Vervolgens gaan we de mogelijke ontwikkeling van LMD in deze muizen nauwkeurig volgen. Als ons model klopt, zullen deze muizen sneller LMD krijgen (dit kan in de muis mogelijk al binnen één jaar).

Er bestaan technieken om ervoor te zorgen dat een muis een bepaald eiwit niet meer kan maken. Hiertoe dient het betreffende gen, dat de instructies bevat voor de productie van het eiwit, uitgeschakeld te worden. De genen bevinden zich op het DNA dat in de kern van elke cel aanwezig is en alle erfelijke informatie bevat. Volgens de huidige standaard technieken is het maken van een knock-out muis (een muis waarin een gen uitgeschakeld is) een langdurige en kostbare aangelegenheid. Een nieuwe,

goedkope technologie kan dit proces aanzienlijk versnellen. Deze technologie maakt gebruik van enzymen (Zinc-Finger Nucleases (ZFNs) die zo ontworpen kunnen worden dat ze het DNA in de celkern op één geselecteerde plek doorknippen. In de cel bevinden zich van nature reparatie-enzymen die de twee geknipte DNA-broekstukken weer snel aan elkaar plakken. Bij zo'n reparatie treden echter vaak fouten op waardoor het gen op de plaats van de knip niet meer functioneert. Het is mogelijk voor de drie genen uit ons LMD-model specifieke ZFNs te ontwerpen. We brengen deze ZFNs in bevruchte eicellen. De jonge muizen worden na geboorte onderzocht. Met de muizen die het betreffende eiwit niet meer kunnen aanmaken, wordt vervolgens gefokt om voor elk van de drie genen een lijn van knock-out muizen te krijgen. Deze knock-out muizen worden vervolgens op LMD onderzocht.

Samenvattend: in dit project maken we met een nieuwe, snelle en goedkope ZFN-technologie proefdieren op maat om ons moleculenmodel over het ontstaan van LMD te bevestigen. Tenslotte is deze ZFN-technologie mogelijk ook toepasbaar voor toekomstige gentherapie bij de mens. Mede hierom heeft deze techniek onze belangstelling en willen we er nu ervaring mee opdoen.

Help het MD Fonds met het financieren van wetenschappelijke onderzoeksprojecten naar MaculaDegeneratie.

Stort uw bijdrage op ING rekeningnr. 1280.

Giftbox

Heeft u binnenkort een jubileum of andere bijeenkomst en wilt u geld inzamelen voor het MD Fonds, dan kunt u een giftbox aanvragen bij het landelijk bureau, tel. 030 - 29 66 999.



Colofon

Deze nieuwsbrief is een onafhankelijke uitgave van de Stichting MD Fonds. Het bestuur is volledig verantwoordelijk voor de inhoud van deze nieuwsbrief.

Bestuur van de Stichting MD Fonds

Prof.dr. Hein C. van der Hart, voorzitter

☎ 040-2913999 - ✉ h.vanderhart@onsnet.nu

Mr. Albert K.C. de Brauw, secretaris

☎ 0294-295889 - ✉ akc@debrauw.net

Arnold W.M. Veldman, penningmeester

☎ 040-2417672 - ✉ veldman.arnold@gmail.com

Ir. Paul Amelink, bestuurslid

☎ 040-2837811 - ✉ p.amelink@onsnet.nu

Drs. Nel Koetsier-van den Broek, bestuurslid

☎ 0575-555853 - ✉ nelkoetsier@hotmail.com

Dr. Yvonne de Jong-Hesse, bestuurslid

☎ 020-4444795 - ✉ y.dejong@vumc.nl

Wetenschappelijke Adviesraad

Prof.dr. H. Bouma, emeritus hoogleraar Instituut voor Gerontechnologie, Technische Universiteit Eindhoven
Prof.dr. E. van Kuijk, MD, PhD Professor & Chairman University of Minnesota, Department of Ophthalmology / MMC 493, Minneapolis, USA

Prof.dr. P.J. Ringens, Oogziekenhuis Maastricht MUMC
Prof.dr.ir. P.F.F. Wijn, hoogleraar afdeling Klinische Fysica, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven

Stichting MD Fonds

Postbus 2410 – 3500 GK Utrecht

☎ 030-2966999 - ✉ mdfonds@viziris.nl

Bankrekening 1280

t.n.v. Stichting MD Fonds, Utrecht

Bankrekening 609.97.26.26

t.n.v. Stichting MD Fonds, Eindhoven

Machtiging

naam: _____ M / V

voorletters: _____

straat en huisnr: _____

plaats: _____

postcode: _____

e-mail: _____

machtigt tot wederopzegging het MD Fonds om:

- 1 maal per maand € 5,00
- 1 maal per maand / kwartaal / jaar
een bedrag van: € _____
- éénmalig een bedrag van: € _____

af te schrijven van bankrekening: _____

Datum: _____

Handtekening: _____

**U kunt deze machtiging opsturen naar:
Stichting MD Fonds
Postbus 2410
3500 GK UTRECHT**