

DEBRA Research Programma voor Epidermolysis Bullosa

De missie van Debra “voor een leven zonder pijn” betekent niet alleen actie voeren voor gespecialiseerde zorg, maar ook wetenschappelijk onderzoek voor betere behandeling stimuleren en financieren.

Epidermolysis Bullosa is een groep van zeldzame, genetisch bepaalde huidaandoeningen, waarbij de huid blaren vormt of loslaat bij de minste wrijving of zelfs spontaan. Het aantal mensen met EB wordt wereldwijd geschat op 500.000.

Er zijn 3 hoofdtypes EB: EB Simplex (EBS, meestal minder ernstig, 70%); dystrofische EB (DEB, 25%, de blaren veroorzaken chronische open wonden en littekens, met ernstige en uiteindelijk fatale complicaties bij de recessieve vormen); en junctionele EB (JEB, 5%, met twee subtypes, waarvan één type fataal is tijdens de eerste levensjaren).

De laatste 15-20 jaar is er veel vooruitgang geboekt in het identificeren van de genetische oorzaken van de verschillende hoofdvormen van EB en ongeveer 10 sleutelgenen zijn nu gekend. Deze genen coderen voor verschillende huideiwitten: keratine 14 en 5, plectine (EBS), collageen VII (dominante en recessieve DEB), laminine, integrine en collageen XVII (JEB).



Chronische wonden en littekens veroorzaken bij RDEB vergroeiingen, een hoge mate van invaliditeit en constante pijn.

De vier prioriteiten van DEBRA inzake research:

- **EB erfelijkheid en biologie**
- **Kanker**
 - Preventie
 - Diagnose
 - Behandelingen
- **EB Behandeling met inbegrip van:**
 - Moleculaire therapie (genen, eiwitten)
 - Celtherapie
 - Grafting technieken
 - Regelen van genexpressie via techniek van siRNA
 - Genexpressie beïnvloeden via specifieke kleine moleculen
- **Klinisch**
 - Pijnbestrijding
 - Voeding
 - Wondzorg
 - Psychosociale zorg en levenskwaliteit

DEBRA financiert een portfolio van fundamenteel en toegepast onderzoek met als doel het begrijpen en ontwikkelen van verbeterde behandelingsmethoden, en in de toekomst genezing van EB.

Genetics and Biology

University of Dundee
University of Nice/Freiburg
University of Dundee
NYU School of Medicine
Guys & St Thomas' Hospital
Netherlands Cancer Institute
Max F Perutz Labs, Austria
Univ Bonn Medical School
University of Dundee
University of Dundee

Therapy development

University of Dundee
University of Nice
University of Nice
University of Freiburg
The Jackson Laboratory
Guy's Hospital London
University of Nice

Cancer Research

University of Turku
Barts & Royal London
University of Freiburg
Guy's & St Thomas'
Barts & Royal London

Clinical Research

UWE
Great Ormond Street
Great Ormond Street
Great Ormond Street
Birmingham Children's
Solihull Hospital
University of Dundee

Ribozyme gene therapy for Dowling-Meara EBS

Preclinical gene therapy for RDEB

Study of mechanisms behind cell fragility in EBS

K15 keratin to the rescue of basal keratinocytes in EBS

Influence of allogeneic fibroblasts on basement membrane zone composition in RDEB

Generation of a mouse model for EBS-MO

Inducible deletion of plectin in basal keratinocytes

Using small molecules to understand the molecular basis of EBS

Investigation of fever-associated improvement in EBS

Identification of genes and mutations in unsolved cases of SB simplex

RNA Therapeutics for EB Simplex

Preclinical gene therapy of RDEB and the development of a gene therapy for DDEB

Imbalance of protease activity in JEB patients: therapy implications in skin blistering

Mouse model for non-Hallopeau-Siemens RDEB: testing call and protein therapies

A new model for junctional epidermolysis bullosa

Genotype-phenotype correlation in EB

Gene therapy of mild JEB

Matrix metallo-proteinases as prognostic markers in SCC

Skin carcinogenesis in RDEB

Skin cancer & EB: registry & material bank

Genotype-phenotype correlation for skin cancer in EB

Generation & assessment of peptide/scFv antagonists to integrin avb6

Identifying psychosocial needs and difficulties experienced by those with EB

Efficacy & safety of low-dose amitriptyline treatment

The mechanism and efficacy of topical steroids in paediatric EB

Psychological adjustment of children with EB

DeBRA Clinical Fellow in EB

Pain in epidermolysis bullosa

Developing therapies to control wound healing in EB

Research Program's

Debra ondersteunt ook een aantal lange termijnprogramma's waar meestal verschillende laboratoria bij betrokken zijn, waardoor expertise kan worden samengebracht.

Debra neemt deel aan 2 grote EU-samenwerkingsprojecten onder EU FPVI: **Therapeuskin** (onder leiding van Hovnanian, Toulouse) en **Skintherapy** (onder leiding van Meneguzzi, Nice). Beide programma's zijn gericht op het zoeken naar antwoorden over de veiligheid en effectiviteit van eventuele genterapie voor recessieve dystrofische EB (RDEB), alvorens over te gaan tot klinische testen, zoals:

- ontwikkeling van veilige en doeltreffende vectoren
- toedienen van vectoren via inspuitingen en het juiste weefsel trachten te bereiken op een selectieve manier
- uittesten van het mogelijk opwekken van immuniteit tegen virale vectoren en genen die in genterapie gebruikt worden
- Celcultuur en huidgreftechnologie
- Cel-en transplantgedrag op lange termijn
- Tumrorontwikkeling van transplantaten

Er werden herhaaldelijk verbeterde vectoren in het labo ontwikkeld en getest. Deze zijn nu klaar voor toepassing op diersmodellen.

Geneskin is een breder initiatief. Het programma omvat de meerderheid van belangrijke genodermatoses (dwz. huidaandoeningen of defecten van genetische oorsprong), en is een samenwerkingsverband van laboratoria uit heel Europa. Naast het bevorderen van onderzoek, wil Geneskin ook de grote verscheidenheid aan beschikbare informatie verzamelen en harmoniseren, zowel over de genetische en moleculaire basis van de verschillende genodermatoses, als over de gespecialiseerde centra in heel Europa en daarbuiten die klinische diensten voor patiënten met deze aandoeningen aanbieden. Al deze gegevens zijn toegankelijk voor zowel het grote publiek als voor de professionele zorgverstrekker op het volgende adres: <http://geneskin.idi.it/homepgs/whatgs.php>

Debra financiert een vijfjaarprogramma "RNA Therapeutics for EBS" (McLean, Lane, Dundee). In dit onderzoek werd grote vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van mechanismen om het foute keratine-gen in EBS uit te schakelen en het te vervangen door een correct gen. In het labo werd met succes een genterapiesysteem getest op huidcellen, dat het mogelijk moet maken om EBS-patiënten die drager zijn van een keratine 14 mutatie te behandelen. De volgende stap, tests op dieren, is bezig. De groep overweegt ook om protocols te ontwikkelen die hetzelfde systeem moeten toelaten om genen te enten bij patiënten via het gebruik van celtransplantatiemethoden.

Debra financiert een kankerprogramma voor 5 jaar "SCC in RDEB" (onder leiding van I Leigh Dundee, in samenwerking met de Londense ziekenhuizen Barts, Royal, St. Thomas and Guy's). De onderzoekers kijken naar de veranderingen in het erfelijk materiaal van huidkankercellen en willen mogelijke behandelingen in kaart brengen met inbegrip van genterapie voor het genezen van kanker en het tot stand brengen van een netwerk van experts. De groep heeft een kopie van de SCC-weefselbank, en I Leigh is Voorzitter van de Debra Werkgroep voor Huidkanker.

Klinisch Onderzoek

Naast deze programma's die zich richten op de klinische toepassing van moleculaire therapieën, financiert DEBRA ook een aantal klinische onderzoeksprogramma's, die gericht zijn op de verbetering van de levens-kwaliteit of op het verminderen van secundaire risico's bij de ernstigere vormen van EB. Aandachtspunten zijn: pijnbestrijding, psychosociale impact voor de patiënt, verbeterde wondzorg.

Door DEBRA gefinancierde verpleegkundigen in de UK, zowel voor volwassenen en kinderen, voeren een groot aantal goed opgezette klinische onderzoeksprojecten uit. Zij testen en evalueren nieuwe verbandmiddelen en methodes, zoals bv. een behandeling op basis van honing, die helpen bij de genezing en infectie verminderen. Deze projecten beginnen vaak op initiatief van de verpleegkundigen, die ervaring hebben met het opstellen van protocollen en kunnen samenwerken met fabrikanten van verzorgingsproducten.

DEBRA International Research Portfolio Management

- Het onderzoek in het Debra International portfolio wordt beheerd door Debra UK namens Debra International, een wereldwijd consortium van nationale autonome Debra organisaties.
- Alle projecten die ingediend worden ondergaan een selectieproces via een comité van experts, onder toezicht van het internationale panel van Debra, MSAP (*International Debra Medical en Scientific Advisory Panel*) waarvan de leden EB senior onderzoekers en klinici zijn.
- Alle research-projecten en programma's binnen dit portfolio zijn verplicht om jaarlijks diepgaande verslagen te bezorgen aan Debra over de voortgang van het onderzoek, en aan het eind van het onderzoek een bevredigend resultaat aan te tonen om zich te verzekeren van een volledige financiering.

Voor meer informatie over DEBRA Research, surf naar
<http://debra-international.org/research.htm>

