



# ZICHT OP EEN BEHANDELING

DE *onderzoeksagenda* VAN STICHTING USHERSYNDROOM

# INTRODUCTIE ONDERZOEKSAGENDA



Wetenschappelijk onderzoek is cruciaal om diagnose, behandeling en zorg mogelijk te maken en te verbeteren. We voeren zelf geen onderzoek uit, maar hebben wel veel kennis “in huis” én we hebben waardevolle contacten met leidende onderzoekers en instituten in Nederland en daarbuiten. De Stichting fungeert als ontmoetingsplek en kennisplatform voor mensen met Ushersyndroom en hun omgeving, behandelaars en onderzoekers. Daardoor zijn we een belangrijke speler als het gaat om het bevorderen van onderzoek, één van de manieren om Missie 2030 te realiseren: "In 2030 is Nederland bekend met het Ushersyndroom en zijn diagnose, zorg en behandeling standaard geworden." Door financiering van onderzoek sturen we in de gewenste richting.

In de Onderzoeksagenda brengen we 4 thema's in kaart waarop Stichting Ushersyndroom zich de komende jaren op richt. Wij willen hierover met onze netwerkpartners uit de wetenschap, het veld van de filantropie en het bedrijfsleven in gesprek gaan. De Onderzoeksagenda helpt ons om gefundeerde (beleids)keuzes te maken en de thema's en vragen te agenderen die de stichting op lange en korte termijn zullen raken.

**Het spreekt voor zich dat we open staan voor iedereen die goede ideeën heeft en Stichting Ushersyndroom kan ondersteunen in advies, middelen en oplossingen. Stuur ons een mail, we kijken uit om met je in gesprek te gaan en te blijven!**



# ONDERZOEKSAGENDA voor USHERSYNDROOM



**'IN 2030 IS NEDERLAND BEKEND MET HET USHERSYNDROOM EN ZIJN DIAGNOSE, ZORG EN BEHANDELING STANDAARD GEWORDEN'**

De wetenschap staat voor grote uitdagingen in de zoektocht naar oplossingen die moeten leiden tot een behandeling van alle 400.000 patiënten in de wereld die doof én blind worden door Ushersyndroom. De vele verschillende foutjes in het DNA (mutaties) en de enorme grootte van de meeste Usher-genen, maakt het onderzoek naar een behandeling van Ushersyndroom erg complex.

Stichting Ushersyndroom onderscheidt vier onderzoeksthema's die elk een bijdrage leveren aan haar missie: **'In 2030 is Nederland bekend met Ushersyndroom en is diagnose, zorg en behandeling standaard geworden'**.

## 1. FUNDAMENTEEL ONDERZOEK

We willen stimuleren dat er onderzoek wordt gedaan naar alle vormen van Ushersyndroom. Onderzoek is gericht op het ontrafelen van de basismechanismen van de oorzaken van Ushersyndroom, zodat we die beter begrijpen. Dit is de basis voor diagnostiek en behandeling.

## 2. DIAGNOSTIEK EN PROGNOSTIEK

We willen een genetische diagnose voor iedereen met Ushersyndroom. Bij mensen met verschijnselen die wijzen op Ushersyndroom maar met een nog onbekende DNA-diagnose, moeten opsporing en diagnostiek verbeterd worden.

Om het klinisch beloop van Ushersyndroom in kaart te brengen en om de effectiviteit van (nieuwe) behandelmethoden vast te kunnen stellen zijn meetbare indicatoren nodig. Deze biomarkers versterken de doeltreffendheid van de ontwikkelingen en bepalen de klinische eindpunten voor therapeutische studies.

Behandeling van Ushersyndroom is gericht op afremmen en stopzetten van de progressie, verbetering van visus, gehoor en evenwicht én vermindering van andere symptomen en klachten, waaronder slaapproblemen.

## 4. BIOMARKERS EN EINDPUNTEN

## 3. BEHANDELING



*Kies jij voor*  
**DOOF OF BLIND?**

Ik kan niet kiezen, want door Ushersyndroom word ik doof én blind

[ushersyndroom.nl/doneren](https://ushersyndroom.nl/doneren)



## STEUN ONS VOOR MEER ONDERZOEK

Wetenschappelijk onderzoek is nodig om Ushersyndroom verder te ontrafelen en een behandeling te ontwikkelen om het proces van doof én blind worden te kunnen stoppen.

[ushersyndroom.nl](https://ushersyndroom.nl)

[info@ushersyndroom.nl](mailto:info@ushersyndroom.nl)



*Scan mij*  
en doneer online!

## DIAGNOSTIEK & PROGNOSTIEK

- Hoe kunnen de nog onbekende mutaties opgepoord worden? Hoe kan een diagnose ook iest vertellen over de prognose?
- Hoe kunnen we door het vastleggen van meer gegevens over de diagnose en de revalidatie met hoorhulpmiddelen, de zorg aan mensen optimaliseren?
- Wat is de toegevoegde waarde van de pathologie (inclusief artificiële intelligentie) en moleculairdiagnostiek bij de diagnosestelling?
- Hoe kunnen we de diagnostiek verbeteren voor die mensen die nog niet weten of zij naast hun doofheid ook RP gaan ontwikkelen?

## FUNDAMENTEEL

- Hoe kunnen we fundamenteel onderzoek stimuleren, naar onderbelichte vormen van Ushersyndroom?
- Hoe kunnen we ervoor zorgen dat kennis opgedaan bij een vorm van ushersyndroom, vertaald en/of ingezet kan worden naar alle andere vormen van Ushersyndroom?
- Hoe kunnen we beter de ziekte processen begrijpen van Ushersyndroom?
- Hoe kan fundamenteel onderzoek vertaald worden naar de kliniek?

## BIOMARKERS & EINDPUNTEN

- Wat is een goed (gevoelig) meet-instrument om de ziekte progressie van het verlies van zicht te kunnen volgen?
- Kunnen wij met nauwkeurige precisie eindpunten vastleggen zodat een trial niet hoeft te stagneren?

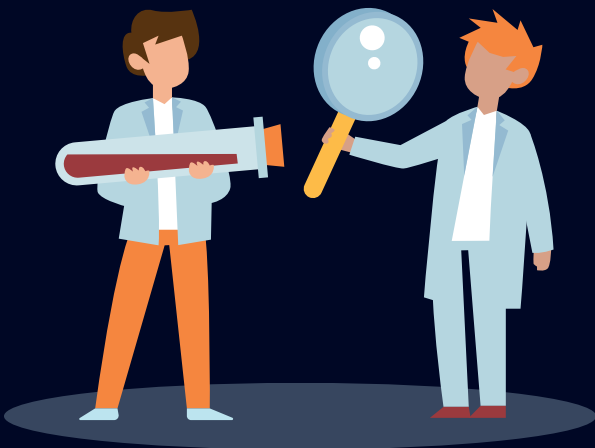
## BEHANDELING

- Hoe kunnen we gentherapie stimuleren voor Ushersyndroom?
- Hoe kunnen we Ushersyndroom op de kaart zetten voortekomstige therapieën ?
- Hoe kunnen we er voor zorgen dat toekomstige therapieën beschikbaar zullen zijn voor alle patiënten?

# Thema 1: DIAGNOSTIEK & PROGNOSTIEK

## AMBITIE

- ☆ We willen een genetische diagnose voor iedereen met Ushersyndroom. Zo kunnen we Ushersyndroom in de toekomst behandelen voordat RP optreedt ofwel al ingetreden is en weten we wie niet behandeld hoeft te worden (nsDoofheid).
- ☆ We willen geschikte biomarkers ontdekken die het ontstaan en het verloop van RP kunnen voorspellen.
- ☆ We willen eventuele andere Ushersyndroom gerelateerde fenotypische kenmerken herkennen en behandelen.



## GEDAAN & BEREIKT

### Gedaan

- ✓ Investeren in goed onderzoek naar het natuurlijk beloop van Ushersyndroom; het correleren van klinische en genetische parameters en het effect op de progressie van RP.
- ✓ Samenstelling van traanvocht wordt onderzocht op aanwezigheid van mogelijke biomarkers voor USH1.
- ✓ Er wordt onderzocht of slaapproblematiek een fenotypisch kenmerk van Ushersyndroom is.

### Bereikt

- ✓ Landelijk Expertise centrum met multidisciplinair team waar patiëntendossiers opgeslagen worden in een CRUSH-database.
- ✓ Er is een nieuw type IV Ushersyndroom ontdekt.
- ✓ Er is bewijs geleverd dat een veelvoorkomende mutatie in het USH2A gendaadwerkelijk tot RP leidt.
- ✓ De diagnose Ushersyndroom wordt pas definitief gesteld als er daadwerkelijk 2 mutaties gevonden zijn bij DNA-onderzoek die overerven met de aandoening.
- ✓ Beter inzicht in het klinisch spectrum en natuurlijk beloop van Ushersyndroom.
- ✓ Slaapproblematiek wordt direct veroorzaakt door afwezigheid of niet functioneren van het USH2A eiwit en is niet enkel het gevolg van een beperkte visus of dubbel-zintuigelijke beperking.
- ✓ ~90% van de mensen met Ushersyndroom krijgt na onderzoek een sluitende genetische diagnose.

## NIEUWE DOELEN & PLANNEN

### Nieuwe doelen

- In 2025 is bekend of een kind met genetische varianten in een USH1-geassocieerd gen al dan niet RP zal ontwikkelen.
- In 2027 krijgen alle mensen met Ushersyndroom een sluitende genetische diagnose.
- In 2030 zijn alle patiënten die een genetische diagnose Ushersyndroom hebben, geregistreerd bij het Expertise Centrum in Nijmegen, het Oogziekenhuis in Rotterdam of het AMC in Amsterdam.

### Plannen

- 📅 Campagne heet 'Ken je Gen' dat moet leiden tot meer kennis van de genetische oorzaak van doof- en slechthorendheid.
- 📅 We onderzoeken de mogelijkheden om de meest kansrijke projecten die we al gefinancierd hebben, verder te brengen.

## AMBITIE

- ☆ We willen stimuleren dat er onderzoek gedaan wordt naar alle vormen van Ushersyndroom.
- ☆ Vertalen van opgedane kennis vanuit het USH2A onderzoek, naar andere typen van Ushersyndroom.
- ☆ Meer onderzoek naar Ushersyndroom faciliteren zowel nationaal als internationaal.

## GEDAAN & BEREIKT

### Gedaan

- ✓ Een succesvolle Grant call in 2021 geopend: 4 nieuwe studies gaan van start naar verschillende typen van Ushersyndroom, waarvan 3 internationale projecten zijn.
- ✓ Celmodellen (retina organoïden, bioprinting) ontwikkeld om ziektemechanismen beter te leren begrijpen en om het effect van nieuwe behandelingen in te testen.
- ✓ Zebravis als diermodel voor Ushersyndroom geïntroduceerd.
- ✓ Onderzoek naar nieuwe aflevermechanismen voor gentherapie gefinancierd.

### Bereikt

- ✓ Uitbreiding van ons netwerk van wetenschappers die onderzoek doen naar Ushersyndroom.
- ✓ Financiering van internationaal onderzoek.
- ✓ Onderzoek gestimuleerd naar de identificatie van nieuwe genen, nieuwe genetische oorzaken van Ushersyndroom en verbetering van genetische analysetechnieken.
- ✓ Van 2015 tot 2023 al 15 wetenschappelijk onderzoeksprojecten financieel ondersteund.

## NIEUWE DOELEN & PLANNEN

### Nieuwe doelen

- > Ontwikkelen van functionele cel- en diermodellen voor alle vormen van Ushersyndroom om effectiviteit van nieuwe behandelmethoden te kunnen vaststellen (preklinisch).
- > Beter inzicht in ziektemechanismen en – progressie door gebruik te maken van Artificial Intelligence.
- > Onderzoek naar de ontwikkeling van snelle, proefdiervrije modelsystemen in het laboratorium ('retina in a dish' en 'retina on a chip') stimuleren.

### Plannen

- 📅 Organiseren van een Internationaal Symposium in Nederland, om kennis te delen en mensen met Ushersyndroom, ouders en naasten te informeren over de laatste stand van zaken in het onderzoek.
- 📅 Meer Grant Calls openen om vraaggestuurd (internationaal) wetenschappelijk onderzoek te stimuleren en om richting te geven aan het onderzoek.



## AMBITIE

- ☆ Zo precies mogelijk het klinisch beloop van Ushersyndroom in kaart brengen, gekoppeld aan een genetische diagnose, om biomarkers te identificeren en klinische eindpunten te definiëren om de effectiviteit van nieuwe behandelmethoden vast te kunnen stellen.

## GEDAAN & BEREIKT

### Gedaan

- ✓ Geïnvesteed in onderzoek naar het natuurlijke beloop van Ushersyndroom (CRUSHstudie), dat aansluit bij de RUSH2A studie.
- ✓ Pilotstudie gefinancierd naar de samenstelling van traanvocht, voor de identificatie van mogelijke biomarker(s) voor USH1.
- ✓ Onderzoek gestimuleerd naar de identificatie van biomarkers voor Ushersyndroom, om effectiviteit van innovatieve behandelingen vast te kunnen stellen.

### Bereikt

- ✓ Follow-up data van 5 meetmomenten (36 deelnemers) in de CRUSH studie.

## NIEUWE DOELEN & PLANNEN

### Nieuwe doelen

- > Grotere cohorten meten met ook andere mutaties; gebruik maken van nieuwe technologieën.
- > Identificatie van klinische eindpunten voor therapeutische studies.

### Plannen

- 📅 Nieuwe Grant call openen gericht op de ambitie van Thema 3, en daarbij aansturen op multicenter onderzoek.



# Thema 4: FUNDAMENTEEL

## AMBITIE

- ☆ Een behandeling voor Ushersyndroom dat leidt tot:
  - Afremmen, stopzetten van de progressie
  - Vermindering van andere symptomen en klachten
- ☆ Voor een deel van de patiëntengroep waarbij de RP al wel is ingetreden, zal op mutatie-, exon- of gen-niveau, de RP voorkomen, afremmen of stopzetten van de progressie

## GEDAAN & BEREIKT

### Gedaan

- ✓ Geïnvesteed in verschillende therapeutische ontwikkelingen: minigenen (USH2A, USH2C), exon-excisie therapie m.b.v. CRISPR/Cas9 techniek (USH2A, USH1F), genvervanging, genreparatie en ontwikkeling van RNA-therapie (exon-skipping).

### Bereikt

- ✓ Exon-skipping/splice modulatie als methodiek voor behandeling van Ushersyndroom.
- ✓ Mininetvliezen kunnen gemaakt worden van patient-afgeleide stamcellen.
- ✓ Digitale hulpmiddelen (b.v. ORCAM) en revalidatie.
- ✓ Bilaterale CI voor volwassenen met doofblindheid.
- ✓ Innovatieve (digitale) hulpmiddelen ontwikkeling ter ondersteuning van hoor- en visusbeperkingen.

## NIEUWE DOELEN & PLANNEN

### Nieuwe doelen

- Nieuwe gepersonaliseerde revalidatie- en behandelmethoden beschikbaar maken voor Ushersyndroom zoals gentherapie, RNAtherapie en stamcel-therapie.
- Nieuwe technologie- en behandelingsontwikkelingen; slimme toepassing om toegankelijkheid, kwaliteit, efficiëntie en betaalbaarheid wordt geoptimaliseerd.
- Lobbyen bij verzekeringsmaatschappij om behandelingen vergoed te krijgen; lobby voor maatschappelijk verantwoord innoveren (betaalbare behandelingen).

### Plannen

- 📅 Door middel van onderzoek en inzet van slimme technologie bepalen wat de de juiste en beste behandelingsopzet is voor een patiënt (voorspellende therapeutische optie na een genetische diagnose).
- 📅 Stimuleren van onderzoek naar het hergebruik van medicijnen waarvoor aanwijzingen zijn dat ze als behandeling ingezet zouden kunnen worden en toepassing nieuwe geneesmiddelen.
- 📅 Leefstijl interventie onderzoek.

