

Tolkteksten interview van René van der Heijden met Ronald Pennings, Erik de Vrieze, Vincent van Rompaey en Dorien Verdoodt

RENE Dit keer gaan we het hebben over de voortgang van het onderzoek, het ziektebeeld van DFNA9 en het medicijn tegen DFNA9 dat er toch aan moet komen. Dat daar hopen we allemaal op. Dat in ieder geval onze kinderen niet hoeven mee te maken wat wij meemaken tenminste zo sta ik erin. Dit keer hebben we als gasten Vincent Van Rompaey en Dorien Verdoodt uit Antwerpen van de universiteit Antwerpen en Ronald Pennings en Erik de Vrieze van de Radboud Universiteit welkom. Dorien, jij was er vorig jaar bij. Jij bent eigenlijk een beetje chef van het muismodel

DORIEN Ja ongeveer.

RENÉ Is hij er een beetje klaar voor?

DORIEN Klaar? Ja, Ik hoop het.

RENÉ Straks gaan we het er uitgebreid over hebben. Eerst even het ziektebeeld van DFNA9, want daar kwamen we toch wel eigenlijk vanuit de meeste vragen over binnen. We hebben vorig jaar geconstateerd dat dat DFNA9 ook iets doet met de ogen. En dat was een onderzoek van Antwerpen. Mijn vraag was eigenlijk, heeft dat al gevolgen gehad qua zorg voor de patiënten? Vincent, in Antwerpen bijvoorbeeld.

VINCENT Ik denk op dit moment. Ronald moet mij waarschijnlijk aanvullen, is dat we alleszins de koppens bij elkaar hebben gestoken met de oogartsen van zowel Nijmegen als de oogartsen in Antwerpen, dat we eigenlijk echt een overleg samen hebben gehad waarbij we hebben afgesproken om dat toch iets meer systematisch te gaan bekijken. Want het is heel opvallend en de lezing van vorig jaar was wel heel herkenbaar voor heel veel mensen. Ik denk dat we dat eerst veel uitgebreider moeten onderzoeken vooraleer dat we inderdaad verdere stappen naar therapie toe kunnen gaan zetten. En dat we inderdaad binnen een van de volgende kennisdagen onze oogartsen een keer terug kunnen uitnodigen. Maar wat ik daar eigenlijk wel laat begrepen heb, is dat het een vrij uniek beeld is dat ze eigenlijk niet bij andere patiënten op het hoornvlies zien dat het eigenlijk vrij uniek is bij DFNA9. Dus ik denk dat het daarom heel belangrijk is om er meer over te weten te komen vooraleer dat we inderdaad die verdere stappen gaan zetten.

RENÉ En in Nederland?

RONALD Ja, in Nijmegen zijn we op dezelfde manier hè? Wat Vincent al zei, zijn we daarmee bezig, dus veel van de mensen die we nu 'nieuw' zien bij ons op de polikliniek, hetzij voor cochleaire implantatie of hetzij voor de genetische diagnostiek, die verwijzen we daarna door naar onze oogarts. Dokter Losonczy, en die ziet hetzelfde patroon. Dus de verticale streepjes op het hoornvlies met daarbij ook de droge ogen en wazig zien. En de moeite van het aanpassen van een bril en lenzen.

RENÉ En de andere academische ziekenhuizen in het land? Daar zal het toch wel anders zijn, denk ik. Als je daar bij KNO aankomt en ja, hoe kom je dan in contact met een oogarts die dat ziet zitten?

VINCENT Ik wil er wel op antwoorden, want op zich dus binnen oogartsen zijn er eigenlijk echt onderverdelingen in de artsen die zich bezighouden met het hoornvlies bijvoorbeeld en die zullen daar natuurlijk meer ervaring in hebben. Dus ik denk dat we daar als KNO artsen meer alert gaan moeten zijn dat we het niet enkel binnen onze ziekenhuizen het laten vertellen binnen het veld van de oogartsen. Maar dat we dat verhaal, eens zullen er meer over weten, dat we dat eigenlijk ook moeten brengen naar onze collega's naar onze collega KNO-artsen: denk eraan een onderzoek plannen van het hoornvlies.

RENÉ Dan een vraag uit het publiek, een tweevoud. *Mary van der Heijden*, mijn zus die vraagt: Is er al een beeld gevormd of is er een idee over welke andere klachten aandoeningen er samen kunnen hangen met DFNA9? We hebben die ogen natuurlijk en dan vraagt *Cindy Liebrechts*, of die vermoedt dat DFNA9 toch ook iets te doen heeft met haar conditie en ze vraagt specifiek, is er een relatie met hart- en vaataandoeningen, Ronald?

RONALD Ja is wel aardig dat je dat opbrengt. Ik weet dat we in een van de eerste families met DFNA9 die we onderzocht hebben dat we ook dachten aan die relatie tussen hart- en vaatziekten en DFNA9. Maar, uiteindelijk hart- en vaatziekten komen überhaupt heel veel voor in de populatie en daar zullen zeker genetische factoren een rol bij spelen.

Maar nadat je veel meer families leert kennen, zie je eigenlijk die correlatie niet dus. Ik durf niet met zekerheid, maar wellicht dat een van de anderen dat wel weet, te zeggen of dat het choline eiwit ook tot expressie komt in het hart en de bloedvaten. Maar wat we in ieder geval weten is dat het heel duidelijk in het oor en het evenwichtsorgaan tot expressie komt en ook in het hoornvlies. Maar ik heb niet het idee dat hart- en vaatziekten daarbij horen.

RENÉ Is er inderdaad een idee waar dat verder nog invloed kan hebben, hebben jullie daar enig zicht op?

VINCENT Op die vraag, hebben wij geen antwoord. Wat we wel weten is dat het ook eigenlijk in de voorste oogkamer, dus eigenlijk net achter het hoornvlies, een rol speelt in het op druk houden van de voorste oogkamer. Net als het waarschijnlijk in het slakkenhuis ook wel een rol speelt in de vochthuishouding. Het is eigenlijk een eiwit waarvan we weten dat het eigenlijk met een reactie tegen infecties gaat reageren en dat ook de huid daar een rol speelt en in de milt. Om een idee te geven. We dachten vroeger bijvoorbeeld dat het slakkenhuis enorm afgesloten was, net als het oog. Maar we weten ondertussen dat bijvoorbeeld na een infectie of na een bepaalde lawaai trauma, dat cochline, dat eiwit in het slakkenhuis, dat we dat een kwartier later eigenlijk kunnen detecteren in de milt en dus dat eigenlijk het slakkenhuis niet helemaal zo afgesloten is dat we denken. Bloed afnamen die we kunnen gebruiken om bijkomende te onderzoeken en meten om een idee te krijgen van de evolutie van de ziekte, gaat ons daarbij helpen.

RENE Maar zie je het in ziekten van de milt of de huid duidelijk terugkomen?

VINCENT Het idee was ook al eerder dat als er bepaalde klachten zijn die eigenlijk in de groep naar voren komen en die eigenlijk enorm opvallen, zoals die oogklachten natuurlijk. Die zijn op deze manier naar voren te komen. Dat is hoe dat jullie het onderzoek daarin kunnen sturen en dat wij het kunnen nakijken op een op een systematische manier.

RENÉ Ja in het verleden is vaak bij mensen die de verschijnselen van DFNA9 hadden ook de diagnose Ménière gesteld. Zijn we actief bezig om dat onderscheid meer te maken, Ronald?

RONALD Ik denk dat het twee verschillende aandoeningen zijn, Maar ik vind het niet gek dat een diagnose gesteld wordt. Omdat bij Ménière er natuurlijk sprake moet zijn van een aanvalsgewijs verslechtering van gehoor en evenwicht. Ja, dat lijkt er wel heel veel op, dus ik kan me voorstellen dat je dat soort diagnoses stelt.

RENE Maar als jij dan aan je patiënt vraagt: "Komt het ook in de familie voor?" Een heel simpele vraag en je hebt een dominant overerven patroon dan moet je eigenlijk toch wat verder doorvragen? Dan vraag ik me af hoe hard die diagnose Ménière nog is.

VINCENT Op zich inderdaad is het heel belangrijk om daar in die vraag te stellen van die erfelijkheid. En ik denk wel dat het een standaardvraag is die die we eigenlijk allemaal stellen als we een patiënt voor het eerst zien, dus ik denk inderdaad voor dat we natuurlijk wisten dat DFNA9 bestond werd het een erfelijke ziekte Ménière. Zo werd het ook echt benoemd en dat is inderdaad logisch dat je het zo benoemt. Het lijkt er inderdaad, zeker in de beginfase, heel sterk op.

Alle bijscholingen die we geven aan alle artsen trouwens, want alle studenten geneeskunde krijgen ook informatie over het evenwicht, deze informatie. Ik denk dat dat de enige manier is door telkens elke keer weer bij artsen, maar ook alle KNO-artsen het blijven herhalen dat ze er blijven aan denken.

RENÉ De laatste vraag over de zorg dan, daarna mag de afdeling onderzoek ook betrokken worden. Jij vertelde Vincent, vlak voor deze Kennisdag, over een nieuwe studie van Jullie Moyaert over 'spraakverstaan in ruis'. Het is allemaal nog niet zo heel officieel, maar het was wel een beetje een nieuwe conclusie dat je dacht te kunnen mededelen.

VINCENT Ja, ik denk dat met de natuurlijke beloopstudie dat we een heel aantal metingen aan het doen zijn en dat we voornamelijk altijd op die pieptoon testen. Maar we weten al langer uit andere aandoeningen met gehoorverlies dat het spraakverstaan en vooral het spraakverstaan in ruis, in rumoerige omstandigheden, dat dat veel belangrijker is naar de dagelijkse functioneren. In die studie zijn eigenlijk telkens ook die testen gebeurt. We wisten al van de eerdere studies van Nijmegen, dat er inderdaad toch wel mogelijk iets aan de hand is. Maar we zien in de eerste resultaten die die eerste analyses dat eigenlijk het spraakverstaan in de rumoerige omstandigheden al vanaf de leeftijd van 18 jaar toch al minder is dan normaal. Terwijl de pieptoon test en eigenlijk nog redelijk goed is. En het geeft ook aan dat we daar toch meer gaan moeten opletten. In België is het zo dat je met zo'n spraak-in-ruis-test als volwassenen tussen 18 en 65 dezelfde tussenkomst voor een hoortoestel aanpassing krijgt als een persoon met een matig of ernstig gehoorverlies. We weten dat het impact heeft op de dagelijkse activiteiten of op werk.

Ik denk dat we daar veel meer gaan moeten naar kijken en die spraak-in-ruis-test. Als iemand inderdaad zegt, ik heb ik heb meer problemen met spraakverstaan dat we die test specifiek moeten doen om te kijken, wat is de impact en dat we er ook echt een stap vooruit kunnen zetten die dan ook nog eens een effect heeft op later. Dus hoe beter dat we eigenlijk de situatie qua spraakverstaan kunnen houden, hoe beter dat we hopen dat we de gehoorzenuw kunnen behouden voor de lange termijn voor andere hoortoestellen en in de toekomst voor een CI bijvoorbeeld.

RENÉ Onderzoek in Antwerpen en Nijmegen bewandelen samen twee trajecten nog steeds, hè? De genetische pleister en het traject Crispr CAS. Klopt dat nog steeds?

ERIK Ja, dat klopt nog steeds. We hebben nog steeds allebei een eigen visie op wat de beste oplossing is en ik denk dat dat ook goed is. Omdat als we alles zouden focussen op één oplossing en die faalt – en heel veel medicijnen falen, gewoon halverwege de ontwikkelingsroute meestal ergens tussen het lab en de eerste test in de mens – dan hebben we niks. Beide opties hebben hun voor- en hun nadelen voor de korte termijn voor de lange termijn en als ze allebei zouden werken, dan denk ik dat we de best mogelijke uitkomst hebben voor iedereen.

RENÉ En, waar zijn we het verst mee eigenlijk?

ERIK Dat is lastig te zeggen. Ik denk dat we het eerste gesproken hebben in de zaal over de genetische pleister wat we in Nijmegen doen. In mijn hoofd ben ik daar zeker het meest verst mee, maar ik denk dat in de realiteit we eigenlijk allebei heel hard zaten te wachten op een muismodel om onze moleculen te testen in een slakkenhuis van een dier, zodat we weten of ze inderdaad in een

slakkenhuis in staat zijn te doen wat we zien dat ze doen. Die muis was dus de bottleneck en die is er nu, dus ik denk dat we onderzoeksmatig redelijk gelijk lopen.

RENÉ Vincent of Dorien, hoe ver zijn we met de crispr CAS?

DORIEN Wel, zoals Erik zei, dus we zijn druk bezig met de crispr CAS te testen In het labo in de petri schaaltes en nu in een volgende stap is het de bedoeling om dit effectief te gaan testen In het onderzoeksmodel om te kijken of In het binnenoer die therapie kan binnenkomen en kan werken.

RENÉ Hoe snel kunnen we eigenlijk gaan testen, denk jij?

DORIEN Het onderzoeksmodel is er. We hebben er genoeg waarop we al testen kunnen gaan beginnen, dus wij kunnen zeker starten met de testen In het onderzoeksmodel.

RENÉ En stel; we weten dat de Crispr CAS het gemuteerde DNA wegknijpt, want dat is toch de gedachte, weten we dan ook meteen of het gehoor en het evenwicht beter wordt?

DORIEN Nee, dus we zijn nu aan het kijken In het onderzoeksmodel of die effectief dezelfde klinische kenmerken krijgen als de DFNA9-patiënten. Dat wil zeggen evenwichtverlies en gehoorverlies. En eens we dat gaan zien in dat onderzoeksmodel, en we behandelen ze met de therapie, dan kunnen we natuurlijk gaan kijken In de behandelde groep en de niet behandelde groep of er een verschil zit in het effectief krijgen van het gehoor en het evenwicht verlies. Dat de behandelde groep het niet meer krijgt, dat is natuurlijk de beste uitkomst of misschien dat het later optreedt.

RENÉ Zou het onderzoek zonder de muismodellen kunnen plaatsvinden?

DORIEN Dat is heel moeilijk, op cellen op menselijke cellen of dierlijke cellen kunnen wij natuurlijk veel testen, maar het is nog iets heel anders dan celletjes in een petri-schaal hebben en effectief een werkende cochlea als orgaan. Dus dat is een heel groot verschil, dus daarvoor is het onderzoeksmodel echt een hele grote meerwaarde.

ERIK Mag ik daar nog even iets aan toevoegen, René? Er is wel een trend, zeker in Nederland, gaande om minder proefdieren te gebruiken. Alternatieven zoals Dorien noemt, hebben die lang niet altijd de kwaliteiten van een diermodel. Uiteindelijk is het zo dat in Nederland en in Europa en ook in Amerika de instanties gewoon bewijs van veiligheid en effectiviteit in een proefdieren eisen. Dus die studies die moeten gebeuren en die kunnen we nu doen en we hebben die muis zo gemaakt dat we daar eigenlijk de meest elegante, en meest nuttige studies kunnen doen om die manier eigenlijk sneller te kunnen gaan dan veel andere labs doen dankzij die hele bijzondere muis. Dus we kunnen echt niet zonder.

RENÉ Ik begreep Dorien over een maand of zes of zo, dan is er een belangrijk moment. Of had ik het nou fout begrepen?

DORIEN Aangezien het een laattijdig gehoorverlies en evenwichtsverlies is in de DFNA9 populatie verwachten we ook dat bij de muizen het op latere leeftijd tot uiting gaat komen. En, het is nu bijna het moment dat ze tussen het jaar en het 1,5 jaar oud worden. Ja binnen 6 maanden en dan hopen om gehoorverlies of evenwichtsverlies te gaan detecteren. Maar ook al zien we dan niets in die muizen, dan nog is het een heel waardevol onderzoeksmodel, omdat die muizen gewoon genetisch dezelfde aandoening hebben als de DFNA9 populatie. Dus wij kunnen nog steeds die therapie testen moest het evenwichtsverlies of gehoor verlies niet tot uiting komen.

RENÉ Als ik goed begrijp, die muizen kunnen gewoon met dezelfde mutatie die wij hebben. Kan het ook zo zijn dat er niks aan de hand is?

DORIEN Ja, het is geen mens. Jammer genoeg kunnen we niet zeker zijn dat het volledig wordt nagebootst, maar de verwachting is wel dat ze dezelfde symptomen gaan krijgen.

ERIK Ja, en ergens mogen we, denk ik, wel blij zijn als dat gebeurt binnen de termijn die Dorien schetst. We weten dat van een ander DFNA9-muismodel dat dat gebeurt. Bij jou, René heeft het tot je tot je 30e 35e geduurd. Als wij 30 jaar moeten wachten tot onze muis. Nou, dat haalt hij niet. Dus zeker wat Dorien ook schetst. Die tweede optie dat ze genetisch identiek zijn, is ook heel waardevol.

RENÉ Hoe test je dan eigenlijk een muis op gehoor?

DORIEN Ja, dus, wij kunnen uiteraard geen koptelefoon opzetten en zeggen dat hij piepjes hoort, links en drukt niet zelf op een knop. Het zou makkelijk zijn, maar helaas, bij die muizen doen we dat eigenlijk anders. We meten de elektrische geleiding, dus het elektrische impuls die gaat van het oor naar de hersenen, dus we geven verschillende pieptonen op verschillende frequenties en als we het signaal zien van de actiepotentiaal van het gehoor naar de hersenen, dan weten we dat die muis in staat was om die bepaalde toon te horen.

RENÉ En dat andere gedeelte dat evenwicht, hoe test je een muis op evenwicht?

DORIEN Enerzijds gewoon door observatie, want muizen die een defect hebben in hun evenwicht die gaan beginnen, cirkelen of bijvoorbeeld meer achteruit wandelen of stapjes achteruit doen. Dus enerzijds observatie en anderzijds zijn wij aan het werken aan een test dat we, net zoals bij de mensen, de pupil bewegen van de muizen kunnen volgen. Als de muizen een hoofdbeweging maken, moet als reflex de pupil dus het oog langs de andere kant een beweging maken en we zijn daarvoor iets aan het ontwikkelen bij ons in Antwerpen om dat op een objectieve manier evenwicht in die muizen te kunnen testen.

RENÉ Echt? Is dit al vaker gedaan?

DORIEN. Dat is de allereerste keer, dat werkt heel goed.

VINCENT Voor de evenwichtstest hebben we met steun van de patiëntenvereniging die opstelling kunnen maken. Maar het lijkt heel sterk op de draaistoelproef die waarschijnlijk wel kennen, waarbij dat we echt de hetzelfde doen in het model waarbij we die draaibeweging kunnen doen en dan ook daar met een camera gaan kijken naar de pupil en de beweging ervan. Dus het is eigenlijk een vergelijkbare test in muismodel tegenover de test die ook gewoon dagelijks gebeurt bij mensen.

RENÉ En deze Kennisdag? Die vindt eigenlijk midden in het onderzoek plaats, hè? Wat voor voortgang hebben we tot nu toe gehad? Wat heeft de kennis tot nu toe opgeleverd qua muizen?

DORIEN We zijn dus nu begonnen met het in kaart brengen van hun gehoor en evenwicht functie, dus om de drie maanden worden die muizen onderzocht. Dus net zoals de natuurlijke beloopstudie eigenlijk, maar dan bij de muizen. En anderzijds geven we geeft het onderzoeksmodel ons de gelegenheid om echt te kunnen kijken in het binnenoer om te kijken welke pathologie we daar zien of we daar inderdaad misvormd cochline aantreffen, enzovoort.

RENÉ En ik begreep ook dat dat we sommige muizen twee dezelfde DFNA9 gemuteerde genen geven, waarom eigenlijk?

DORIEN Ja klopt, dus we hebben muizen zonder defect. We hebben ze met één van beide allelen een defect, net zoals DFNA9-populatie en dan hebben we inderdaad ook muizen die op hun beide allelen een defect hebben, dus beide kopieën van het gen hebben een defect en we verwachten dat we in die muizen de symptomen eerder gaan zien.

RENÉ Recent hebben we twee keer weer heel veel geld binnengehaald. Met het onderzoek begreep ik onder andere van het Engelse Oorfonds, wat gaan we daarmee doen? Ik denk dat Vincent hierop antwoordt? of Ronald? Of Erik?

ERIK Ik ben de hoofdaanvrager op dat project. Vincent was mede aanvrager het geld van het Engelse of fonds is het eerste geld wat we eigenlijk gezamenlijk hebben gekregen om een gentherapie over genetische therapie verder te ontwikkelen. Afgelopen maandag (begin september 2023 red.) is Fien gestart aan haar promotieonderzoek op dit project. Fien zit daar In de zaal (Erik wijst red.). En met dat geld gaan we de genetische pleister in de muis testen. Fien moet daarvoor eerst een aantal maanden in Nijmegen om de genetische pleister nog verder te perfectioneren en zal dan in Antwerpen, de studies afmaken.

VINCENT En om toe te voegen inderdaad, de Vlaamse overheid heeft in de afgelopen jaren inderdaad een aantal financieringen gegeven, onder andere om toch ook de geheugenfunctie te gaan in kaart brengen. Dat is een onderzoek dat Hanne Gommers doet en gedurende 4 jaar dat de Vlaamse overheid haar ondersteunt om dat onderzoek te gaan doen, en daar recent inderdaad de universiteit Antwerpen, maar ook het Fonds Wetenschappelijk Onderzoek, de Vlaamse overheid nog extra geld gegeven om te gaan kijken of we toch niet die gentherapie kunnen ondersteunen. De crispr CAS dan. En of dat werk in bloedstalen, een ander soort van marker kunnen gaan detecteren. Hoe dat we kunnen meten dat het wel degelijk werkt in de mens vooraleer dat we gaan zien dat het werkt op het gehoor bijvoorbeeld. Dus ik denk dat wat dat betreft dat men toch daar heel veel oog voor heeft. En dat jullie daar niet alleen in staan en uiteindelijk die instanties die onderzoek eigenlijk moeten financieel ondersteunen, dat zij ook wel daarin de nood daaraan zien en dat er inderdaad wel financieel ondersteund moet worden. Het is heel kostbaar onderzoek, dus ik denk dat dat heel goed nieuws is.

RENÉ Mooi, hè? En dan hebben we straks een medicijnen of het nou crisper of er een pleister is. Maar hoe krijgen we het nou op de goede plek? Waar het zijn werk moet gaan doen?

ERIK Dat is een hele goeie vraag. Dat zal wel heel erg van afhangen wat de levensduur van het medicijn is. Als het een medicijn is dat men eenmalig moet toedienen – dat zou het voordeel van de crispr gentherapie zijn – dan kan dat grofweg hetzelfde als wanneer een chirurg een implantaat plaatst. Dat stukje kan beter door Ronald of door Vincent toelichting kan worden. Maar op die manier is het slakkenhuis bereikbaar. Als we het hebben over een medicijn met een andere manier van werken, dat zijn vaak de medicijnen die niet op ons DNA aangrijpen, maar bijvoorbeeld op de tussenfase tot eiwitproductie of meer op de pathologie zelf. Dan kunnen we die in het middenoor afleveren. Maar het middenoor is nog niet het binnenoor waar de cellen zitten die cochline maken. En om van dat middenoor naar het binnenoor te komen, moet een medicijn nog een barrière over. Dat is het meest moeilijke is door het ronde venster en dat is een heel klein stukje weefsel, wat het binnenoor van het middenoor scheidt. We weten eigenlijk heel weinig van dat weefsel en hoe makkelijk medicijnen daaroverheen komen. Er zijn medicijnen die dat kunnen zogenaamde glucocorticoïde of steroïden. Die worden bijvoorbeeld toegediend bij plotsdoftheid. Maar die medicijnen, die komen overal binnen. Die komen net zo makkelijk weer binnen als dat ze ook uit het slakkenhuis verdwijnen. Dus het binnenbrengen van medicijnen voor gehoorverlies en zeker voor gerichte medicijnen is eigenlijk een heel groot vraagstuk in ons veld, wat veel breder gaat dan alleen DFNA9. Een waar we echt nog serieus aandacht aan moeten besteden om gehoorverlies te gaan behandelen met de technologie die we nu wel al kunnen toepassen voor andere aandoeningen waar men al veel verder is om dat ongeveer letterlijk ieder ander orgaan in ons lichaam beter bereikbaar is dan het slakkenhuis.

VINCENT Ik denk dat dat we inderdaad zoals Erik zei, daar is ook ervaring in alle onderzoek dat er gebeurt alle innovaties in andere velden, in andere oorzaken van gehoorverlies. Dat houden we natuurlijk in de gaten en we zijn inderdaad betrokken in al die ontwikkelingen. Dat wil zeggen dat bijvoorbeeld er toch een eerste studie waarbij men op kinderleeftijd een bepaald type gehoorverlies van bij geboorte, dat men daar met gentherapie nu in een studie is gestart. Waarbij men dat in het slakkenhuis gaat injecteren. En natuurlijk gaan we daar ook enorm veel uit leren voor later voor onze studie hier dus aan de andere kant.

Als het gaat over een het middenoor, dan moet je wel doorheen en het trommelvlies. Daar hebben we studies uitgevoerd met shells die wij kunnen plaatsen en die daar een aantal weken of een aantal maanden kunnen zitten om door het trommelvlies heen de werkzame stof af te geven. Dus dat zijn allemaal ontwikkelingen die er gebeuren wereldwijd, waarvan we eigenlijk gewoon de beste kunnen gaan uitkiezen en die dan uiteraard hier gaan gebruiken. We gaan dat niet helemaal opnieuw moeten gaan uitvinden. We gaan gewoon kijken, wie heeft er dan een product aan? Werkt dat bewezen werkt In het slakkenhuis en dan gaan we dat uiteraard gewoon nemen.

RONALD Het is denk ik ook wel mooi om te zeggen waar jij ook aan refereerde, die genetische therapie dat dat het ook echt daadwerkelijk aan het gebeuren is. Dus er is een medicijn voor een netvlies aandoening op de markt om achteruitgang van het netvlies voor een bepaalde gen-mutatie te kunnen toepassen. Dus het kan zeg maar. Maar het feit dat het nu ook gebeurt in het oor, ja, dat zijn hele belangrijke stappen en het zou ook heel fijn zijn als zo'n studie ook een positief resultaat geeft, omdat dat dat denk ik ook de hele markt en het onderzoek naar dit soort behandelingen heel erg zal stimuleren om ook genoeg investeerders te krijgen om te werken aan therapie en voor het binnenoor. Er moeten nog wel heel veel stappen gezet worden om dat verder te ontwikkelen. Dus wij hopen dat dat hele goede resultaten op gaat leveren.

RENÉ Ja, ons eigen onderzoek?

RONALD Nou ja, Het is veel breder dan dat, hè? Dan gaat het echt over allerlei verschillende vormen van erfelijk gehoorverlies, maar ook niet-erfelijk gehoorverlies waarbij het binnenoor gehoorverlies behandeld kan worden. Ja, en hoe beter dat soort onderzoeken gaan, hoe makkelijker je de grote investeerders krijgt die vele miljoenen daarin willen stoppen om dat verder te brengen. Die krijg je dan mee. We hebben een aantal studies gehad die niet succesvol waren, dus nou ja, goede successen ze zullen ook enorm helpen om het hele veld verder te brengen, maar dan dus ook gaat dat zijn spin off opleveren voor DFNA9.

RENÉ Ik had ook begrepen dat, tenminste daar spraken we de afgelopen jaren over, dat het vooral via virussen op de goede plek terecht moest komen?

VINCENT Ja klopt. Er worden eigenlijk virale vectoren gebruikt om gentherapie In de juiste cellen te kunnen afleveren nu dat zijn natuurlijk geen virussen je ziek kunnen maken. Die kunnen zich ook zelf niet meer reproduceren. Dat zijn eigenlijk eiwitten waarin een therapie kan gestoken worden en die kan dan zullen gaan binnendringen om de therapie op de juiste plaats af te leveren.

RENÉ Ik vraag mij ook af, toen we hieraan begonnen, hadden we een paar duizend euro, we liepen wat hard en we deden leuke dingen. Nu zijn we best ver. Zijn er vergelijkbare onderzoeken In het buitenland die voor genetische gehoor aandoeningen?

ERIK Nou ja, goed, hetgeen wat Ronald net opbracht waarbij daadwerkelijk dit jaar en anders begin volgend jaar patiënten worden behandeld is, denk ik, hetgeen waar je in het veld allemaal naar uitkijken. Je ziet verder dat er ontzettend veel onderzoekers In het veld van gehoorverlies bezig zijn

met het ontwikkelen van gentherapieën. Maar dat eigenlijk een groot deel van die onderzoekers kijkt naar een gen of een aandoening van interesse waar ze van oudsher al onderzoek aan doen en dat dat heel vaak aandoeningen zijn die al bij de geboorte aanwezig zijn. En als een gehoorverlies er bij de geboorte al is, dan is dat waarschijnlijk een ontwikkelingsdefect en ons lichaam kan heel veel na een genetische therapie. Maar nieuwe organen groeien kan het nog niet. Dus dat zijn hele lastige casussen om te behandelen.

Ik denk dat wij hier met DFNA9 in deze zaal, maar ook wat wij Nijmegen doen met DFNA21, als een van de weinige in de wereld kijken naar een vorm van gehoorverlies die frequent voorkomt. Erfelijk gehoorverlies en ook nog eens op latere leeftijd ontstaat. En dat biedt wel een unieke kans, want je kunt niet alleen behandelen voor herstel, maar je kunt behandelen om achteruitgang te stoppen of te remmen en eventueel later zelfs behandelen om te voorkomen dat het ontstaat. En dat vraagt minder van het biologisch systeem van ons binnendoor dan iets compleet herstellen.

RENÉ Wat is nou eigenlijk het succes van een behandeling? Want wanneer vinden wij dat dat we een succesvolle behandeling hebben? Als het langzamer gaat? Als het gestopt wordt? Of als ik straks weer fantastisch kan horen?

VINCENT inderdaad, wanneer is het een succes? Dat is inderdaad een heel goede vraag. Ik denk dat er nog meer vragen zijn. Want dat gaat ook afhangen hoe efficiënt is die behandeling? Maar op welk moment moet je dat eigenlijk gaan aanbieden? We hebben twee oren aan welk oor gaan we dat moeten aanbieden? Dus er zijn nog veel meer vragen die zich daar eigenlijk natuurlijk stellen. Een gewone ouderdomslethorendheid. Een gewone natuurlijke evolutie is hetgeen waar we denk ik op moeten hopen, maar ik denk dat er inderdaad nog veel meer vragen zijn die we daarmee moeten beantwoorden. Maar we moeten eerst zien dat dat in de cellen zelf zijn werk goed kan doen, dan kijken hoe dat het in een functionerend systeem is, wat in het model eigenlijk in heel belangrijk gaat zijn, of dat het wel degelijk de functie kan gaan sparen en dat we dan die vertaalslag moeten maken naar.

Wat is dan het geschikte moment? Is er een combinatie van behandelingen? Ook daar kunnen we weer de inspiratie eigenlijk krijgen uit andere velden. Andere aandoeningen waar men verder staat en dat men eigenlijk kijkt naar een combinatie dan bijvoorbeeld een crispr systeem met enkele jaren nadien een geen pleister systeem, dus dat is iets helemaal anders, maar dan moet je al veel verder staan, dan moet je eigenlijk de basisvragen dan eerst wel opgelost hebben.

RENÉ En Ronald, wat denk jij?

RONALD Nou, ja, ik sluit me aan bij Vincent, omdat ik denk dat dat inderdaad heel belangrijk is en aan de andere kant straks, als je een heel stuk verder bent en een medicijn zal op de markt zijn. Of er zijn twee medicijnen voor DFNA9 op de markt en dan bepalen jullie als patiënten uiteindelijk wat je ervoor over hebt, hè? Wil je zo'n uitgebreide injectie? In het slakkenhuis dat je eenmalig ondergaat, wat zijn de voordelen daarvan? Wat levert het op? Dat is hetzelfde met de keus voor wanneer start je met een hoortoestel. Wanneer start je? Wanneer ga je voor cochleaire implantatie, wat zijn daar de voor- en de nadelen van? En dat is niet iets waarvan wij zeggen, dit is wat je moet doen, maar dat moeten wij dan proberen zo goed mogelijk uit te leggen wat je ervan mag verwachten, afhankelijk van de studies die gedaan zijn en dan kun je daar als patiënt zelf voor kiezen, of niet.

RENÉ Mensen in de zaal ook kunnen ook vragen stellen dus het idee is, zijn er vragen die niet zijn gesteld?

(Onverstaanbare vraag uit de zaal over sleralenzen)

RONALD De vraag was: dat het in en uitdoen van de sclera lenzen, dat dat heel complex is, dus voor of daar niet een makkelijkere oplossing voor is. Hebben meer mensen daar last van?

RENÉ Ik heb het een keer geprobeerd, ik vond het ook vreselijk als ik heel eerlijk ben.

VINCENT Ja, ik denk dat het iets is om terug te koppelen naar onze oogartsen of dat daar inderdaad ondertussen ook evoluties zijn. Dus ik denk dat we daaruit kunnen leren.

(Onverstaanbare vraag over beschikbaarheid van behandeling)

ERIK ik zal eerst de vraag herhalen. Als wij mogen dromen van wat voor termijn dromen wij dan wanneer een behandeling beschikbaar is? Nou ja, als je dan mag dromen, dan zou ik zeggen, morgen, Maar dat is natuurlijk niet de realiteit. We focussen op twee verschillende type behandelingen die elk hun eigen uitdaging hebben. De crispr therapie is een techniek die we überhaupt in patiënten nog niet zo heel goed kennen. Wat dat doet? Als dat werkt, kan dat in theorie fantastisch werken. De genetische pleister, die wordt al vaker ingezet. Er zijn ook genetische pleisters voor een aantal andere aandoeningen al goedgekeurd. Dat kan ons in het traject naar studies in patiënten wel voordeel bieden wat betreft het tijdsfad. Normaal gesproken zou vanaf de fase waar wij nu ongeveer zitten, een tijdsfad tot studies in de mens ergens tussen 2 en 5 jaar kunnen gaan duren. Studies in de mens zelf voordat het medicijn wordt goedgekeurd, dan moet je zeker nog rekenen op 6 jaar.

Specifiek voor DFNA9 vind ik het heel lastig om hier een getal op te plakken. Omdat zoals Dorien net al aangaf op dit moment, de muis nog geen gehoorverlies heeft. Als wij straks in een diemodel moeten testen of iets werkt, maar dat diemodel moet 1,5 jaar oud zijn, dan heeft dat gevolgen voor het tijdsfad waarin wij die studies kunnen doen. Natuurlijk zorgen we dat we altijd veel ouder muizen op voorraad hebben, maar dat is een situatie die eigenlijk nog niet zo bekend is bij ander type medicijnonderzoek. Dus ik hoop dat we toch wel ergens richting de 4, 5 jaar studies in mensen kunnen doen of op zijn minst duidelijk zicht hebben wanneer het dan wel gaat zijn dat we dan bezig zijn met de procedures die ervoor nodig zijn om studies in mensen te gaan doen, dan wel al achter de rug hebben. Maar nogmaals, dat is echt een inschatting op basis van wat we nu weten. Dit is blijft hele ongrijpbare en hele complexe materie.

RENÉ Oké Erik dankjewel, nog een laatste publieksvraag doen, is er iemand die nog een vraag wil stellen?

(Onverstaanbare vraag over zicht)

VINCENT Dat kan ik niet echt een goed antwoord inderdaad op geven. De vraag was van hoeveel onderzoeken zijn er nodig om eigenlijk te komen tot een probleem met het zicht. We willen het echt systematisch bekijken en daarbij hebben we inderdaad grotere groepen nodig en dat krijgen door samen te werken met zowel Nijmegen als Antwerpen om inderdaad dan echt te kunnen kijken, wat is hetgeen dat we kunnen zien op het hoornvlies en is het er bij iedereen of niet? Dat is dan ook nog de vraag. Dus ik denk dat die antwoorden we pas later gaan kunnen geven en dat we inderdaad onze oogarts hebben betrokken. Het is duidelijk dat er heel veel vragen over komen en ik denk dat we misschien volgend jaar onze oogartsen een keer terug moeten laten komen en die antwoorden dan kunnen geven.

Ik wou nog gewoon kort toevoegen dat jullie een van de weinige patiëntenverenigingen zijn die vooruitgaan en dat dat net eigenlijk het positieve is aan dit verhaal. En dat we inderdaad die ondersteuning hebben, ook van de verschillende overheden om tegelijkertijd de studies te doen voor de natuurlijke beloop om geen tijd te verliezen. Ik denk dat we hier heel belangrijk een aantal dingen

parallel doen in samenwerking over de grenzen heen en dat is het positieve van het verhaal, denk ik, dat de moeten benadrukken.

RENÉ Volgens mij zit een prachtig besluit. Dank Vincent, Dorien, Erik, Ronald voor jullie toelichting. Ik hoop dat iedereen het interessant gevonden heeft.