



**Call for Proposals  
Rare Diseases  
2026**

**Radboudumc – Prof. Dr. Nael Nadif Kasri**

**De rol van DNA-schade in hersenontwikkeling bij gezondheid en ziekte.**

**425.000 euro**

Ons brein ontwikkelt zich via een zorgvuldig gereguleerd proces van groei, celdeling en verbindingen tussen hersencellen. Recente studies tonen aan dat gecontroleerde schade aan het DNA –normaal iets dat cellen proberen te voorkomen– juist een belangrijke rol speelt bij deze hersenontwikkeling. In dit project wordt onderzocht hoe verstoringen in dit proces bijdragen aan zeldzame hersenontwikkelingsstoornissen die worden veroorzaakt door fouten in een groep eiwitten die de structuur en toegankelijkheid van DNA regelen (NSL-complex). Met behulp van patiënt-afgeleide hersenen organoïden wordt bestudeerd hoe onevenwichtige DNA-schade en herstel leiden tot problemen in de vorming en ontwikkeling van hersencellen. Door nieuwe technieken te gebruiken waarmee verschillende typen hersencellen kunnen worden bestudeerd, wordt gekeken hoe fouten in het DNA de ontwikkeling en communicatie tussen hersencellen beïnvloeden. Deze kennis helpt om kritische momenten voor behandeling te herkennen en vormt de basis voor het ontwikkelen van gerichte therapieën voor patiënten met NSL-gerelateerde ontwikkelingsstoornissen.

**UMC Utrecht – Prof. Raymond Schiffelers en Dr. Zhiyong Lei**

**Precieze genomediting voor therapie van zeldzame rodebloedcelandoeningen.**

**425.000 euro**

Pyruvaatkinasedeficiëntie (PKD) is een zeldzame erfelijke bloedziekte waarbij rode bloedcellen te snel worden afgebroken, wat leidt tot chronische bloedarmoede. Patiënten ervaren vermoeidheid, geelzucht en complicaties zoals ijzerstapeling en vergroting van de milt. Huidige behandelingen, zoals bloedtransfusies en het medicijn mitapivat, verlichten slechts tijdelijk de symptomen en zijn niet genezend. Het PERMIT-project ontwikkelt een nieuwe gentherapie die gebruikmaakt van nanodeeltjes (LNP's) om genetische "reparatie-instructies" direct in de bloedstamcellen te brengen. Zo kan het defecte PKLR-gen worden hersteld zonder een beenmergtransplantatie of giftige voorbehandeling. De verwachte impact is groot: een eenmalige, veilige en blijvende behandeling die de bloedarmoede corrigeert, transfusies overbodig maakt en de levenskwaliteit van patiënten sterk verbetert. Bovendien kan deze technologie in de toekomst ook worden toegepast op andere zeldzame bloedziekten, zoals sikkelcelziekte en thalassemie.

**Erasmus MC – Prof. Dr. Hettie Janssens**

**Optimalisatie van prenatale zorg bij cystische fibrose: van vroege voorspelling tot foetale behandeling**

**425.000 euro**

Taaitslijmziekte (cystic fibrosis, CF) is een erfelijke aandoening die jaarlijks bij 25-30 pasgeborenen in Nederland wordt ontdekt en meerdere organen aantast. Bij 20% van de baby's is al direct na de geboorte een ernstige darmverstopping door vastzittende eerste ontlasting (meconium ileus, MI). Dit leidt vaak tot een spoedoperatie, langdurige ziekenhuisopname en een verhoogd risico op complicaties. Dit onderzoek heeft als uiteindelijk doel deze ernstige complicatie te voorkomen door behandeling al vóór de geboorte mogelijk te maken met nieuwe CF-medicijnen. Hiervoor moeten we eerst onderzoeken hoe we beter ongeboren baby's met CF kunnen herkennen en het risico op MI bepalen. We onderzoeken hoeveel medicatie via de moederkoek wordt doorgegeven om een veilige en effectieve dosis te bepalen. Tot slot bestuderen we zorgvuldig de ethische aspecten, omdat behandeling plaatsvindt bij een zwangere zonder klachten, terwijl het ongeboren kind wordt blootgesteld aan medicijnen waarvan de langetermijneffecten nog niet volledig bekend zijn.

## **Leids Universitair Medisch Centrum – Dr. Rolf Fronczek**

**Naar een beter begrip van de auto-immuunoorzaak van narcolepsie type 1: van single-cell sequencing tot verlies van hypocretine-producerende neuronen.**

**413.000 euro**

Bij narcolepsie type 1 verdwijnen heel specifiek de hersencellen die het stofje hypocretine maken. Dit verlies veroorzaakt extreme slaperigheid overdag en vaak ook kataplexie (spierzwakte uitgelokt door emoties). We denken dat het afweersysteem per vergissing deze cellen aanvalt, maar we weten nog niet welk eiwit ('auto-antigeen') het doelwit is. In dit project combineren we recent beschikbaar gekomen, moderne genetische kaarten van menselijke hersenen met slimme computermodellen om eiwitstukjes te vinden die uniek zijn voor hypocretinecellen. De meest kansrijke kandidaten testen we vervolgens in het laboratorium met bloed en hersenvocht van patiënten om te zien of hun immuuncellen er inderdaad op reageren. Als we het echte doelwit vinden, levert dat nieuwe handvatten op voor snellere diagnose en –op termijn– gerichte behandeling die de ziekte daadwerkelijk afremt in plaats van alleen de symptomen te bestrijden. Dit zou het leven van patiënten aanzienlijk kunnen verbeteren.

## **Amsterdam UMC – Carol Ann Remme PhD**

**ANS-CPVT: Benutting van de recent ontdekte rol van het autonome zenuwstelsel bij catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie als nieuwe route voor risicostatificatie en behandeling.**

**397.000 euro**

Catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie (CPVT) is een zeldzame erfelijk aandoening gekenmerkt door hartritme stoornissen en plotse hartdood optredend bij jonge en ogenschijnlijk gezonde individuen, uitgelokt door verhoogde sympathische activiteit (inspanning, emotie). CPVT wordt meestal veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de ryanodine receptor 2 (RyR2), die essentieel is voor de calciumhuishouding in hartspiercellen. Huidige therapieën en preventieve maatregelen zijn niet effectief in alle patiënten en de mogelijkheden om patiënten met het grootste risico op plotse hartdood te identificeren zijn beperkt. In dit project zal de recent ontdekte rol van veranderingen aan het autonome zenuwstelsel bij CPVT worden benut om nieuwe strategieën voor klinische risico-2 stratificatie en therapie te identificeren, waaronder farmacologische interventies en innovatieve, niet-invasieve technologieën zoals tragus zenuw stimulatie. De resultaten van het project zullen naar verwachting de ziekte-uitkomst en de kwaliteit van leven bij patiënten met CPVT verbeteren.

## **Erasmus MC – Annelot van Esbroeck PhD**

**Translatieoel onderzoek naar precisetherapieën voor mTORopathieën in het menselijk brein.**

**425.000 euro**

Het eiwit mTOR speelt een cruciale rol bij gezonde groei van cellen in ons lichaam. Bij sommige mensen zorgen genetische afwijkingen in genen betrokken bij mTOR voor ernstige gevolgen, zoals extreme hersen overgroei, onbehandelbare epilepsie, en ontwikkelingsproblemen. Voor deze zeldzame aandoeningen, mTORopathieën genoemd, zijn er tot nu toe geen effectieve behandelingen en is de zorg gericht op symptoombestrijding. Met ons onderzoek willen we hier verandering inbrengen door: (i) De werkzaamheid van mTOR-remmers als medicijn bij deze patiënten te testen; en (ii) Therapie op maat te ontwikkelen die specifiek de schadelijke gen-varianten uitschakelt, met behulp van zogenaamde antisense oligonucleotiden (ASOs). Deze aanpak kan leiden tot minder epileptische aanvallen, betere ontwikkeling en een hogere levenskwaliteit voor mensen met mTORopathieën. Met op maat gemaakte therapie gericht op de oorzaak en niet alleen op de symptomen, zetten we een belangrijke stap naar een betere behandeling voor mensen met deze zeldzame, maar zeer ernstige aandoeningen.

## **UMC Utrecht – Prof. Dr. Helen Leavis**

**NavIgAte: Een geavanceerd netwerk voor veelzijdige IgA-behandeling van CVID-gerelateerde enteropathie**

**425.000 euro**

CVID (Common Variable Immunodeficiency) is een aandoening waarbij het afweersysteem onvoldoende functioneert. Soms gaat dit samen met darmontstekingen wat enteropathie wordt

genoemd. Door een tekort aan afweer-eiwit IgA raakt de beschermlaag van de darm lek, waardoor bacteriën en ontstekingen in de darmwand klachten veroorzaken zoals diarree, buikpijn en gewichtsverlies. In dit onderzoek testen we of IgA-vervangingstherapie kan helpen bij CVID-enteropathie door de darmbarrière te herstellen en ontstekingen te verminderen. Dit doen we met modellen in het laboratorium en door bij patiënten biomarkers van lekkende darm en ontstekingen te meten. Het doel is om te bewijzen dat IgA-therapie effectief is en biomarkers te identificeren die artsen kunnen helpen om sneller te beoordelen of de behandeling aanslaat. Op korte termijn hopen we de therapie sneller beschikbaar te maken, en op lange termijn zou IgA-therapie mogelijk afweeronderdrukkende medicijnen kunnen vervangen, wat de ziekte beter onder controle brengt en de kwaliteit van leven verbetert.