# Never change a winning team

De financiering van muco-onderzoek door de Mucovereniging, in samenwerking met het Fonds Jean en Alphonse Forton van de Koning Boudewijnstichting, is intussen vaste prik. Samen investeren we de komende 3 jaar opnieuw 1,5 miljoen euro in 8 onderzoeksprojecten.

Ziehier de lijst van de 8 geselecteerde projecten:

**Trilhaartjes (Dr. Céline Kempeneers – ULiège) -** **ckempeneers@chuliege.be**

Op de cellen in onze luchtwegen vinden we trilhaartjes met daarbovenop een dun laagje vloeibaar slijm. Dit systeem kan je beschouwen als een soort van poetsploeg in onze longen: bacteriën en kleine stofdeeltjes blijven in het slijmlaagje hangen, en door de beweging van de trilhaartjes worden de indringers naar buiten getransporteerd. Bij mensen met muco is het slijm veel taaier. Dit belemmert de werking van de trilhaartjes waardoor de luchtwegen niet voldoende worden gezuiverd. Mensen met muco krijgen vaak puffers voorgeschreven met hierin medicatie om de luchtwegen open te zetten, of met ontstekingsremmers. Maar het is niet zo goed geweten wat het effect hiervan is op de trilhaartjes. Dit wil het team in Luik nu onderzoeken. Op die manier kan de medicatie juister en doeltreffender worden ingezet.

**Modulatoren en het immuunsysteem (Prof. Eva Van Braeckel – UGent) -** **eva.vanbraeckel@ugent.be**

CFTR-modulatoren, zogenaamde ziektewijzigende medicatie, hebben geleid tot een revolutie in de behandeling van muco en zorgen ervoor dat de meeste mensen die ze nemen minder infecties hebben en minder vaak in het ziekenhuis belanden. Tegelijkertijd zien we dat *Pseudomonas* vaak nog wel in de longen te vinden is. Hoe valt dit te rijmen? Het team van Prof. van Braeckel vermoedt dat modulatoren er ook voor zorgen dat het afweersysteem efficiënter werkt. Om dit te testen, hebben ze bloedstalen verzameld van mensen met muco voor en na de start met modulatoren. Deze stalen zullen via een revolutionaire techniek vergeleken worden met bloedstalen van gezonde familieleden (die al dan niet drager zijn van het mucogen). Het is de eerste keer dat verdedigingscellen in het bloed van mensen met muco zo grondig bestudeerd zullen worden.

***Pseudomonas* verschalken (Prof. Aurélie Crabbé – UGent) -** **aurelie.crabbe@ugent.be**

*Pseudomonas* blijfteen bedreiging voor mensen met muco, en zelfs voor de volksgezondheid aangezien het een bacterie is die vaak immuun wordt voor veelgebruikte antibiotica. In het verleden ontdekte het team van Prof. Crabbé in de longen van mensen met muco al goede bacteriën. Deze kunnen *Pseudomonas* helpen doden (antimicrobieel) of de werking van antibiotica tegen de bacterie versterken. Die goede bacteriën zullen nu verder worden geanalyseerd met behulp van modellen die de mucospecifieke omstandigheden in de longen nabootsen. Zo hopen de onderzoekers om de moleculen te ontdekken die voor de antimicrobiële werking zorgen. Die kunnen dan de basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën.

**Vruchtbaarheid (Prof. Hugo Vankelecom – KU Leuven) -** **hugo.vankelecom@kuleuven.be**

Zonder modulatoren, zogenaamde ziektewijzigende medicatie, hebben heel wat vrouwen met muco te kampen met verminderde vruchtbaarheid. Naar schatting kan maar de helft spontaan zwanger worden. In de eerste fase van de zwangerschap speelt het endometrium een belangrijke rol. Dit is de weefsellaag in de baarmoeder waar een bevrucht eitje zich zal nestelen en initieel zal ontwikkelen. Toch is er nog maar weinig geweten over het functioneren van het endometrium bij vrouwen met muco. De onderzoeksgroep van prof. Vankelecom wil daar verandering in brengen en ontwikkelde organoïden uit endometriumweefsel. In deze studie willen ze het endometrium van vrouwen met muco vergelijken met vruchtbaar endometrium, en de redenen voor een kleinere kans op een spontane zwangerschap ontcijferen. Daarbij zal ook worden gekeken naar de mogelijke invloed van CFTR-modulatoren.

**Diep in de longen (Prof. Mieke Boon – KU Leuven) -** **mieke.boon@uzleuven.be**

In dit vervolgproject wil het team uit Leuven in detail en op celniveau de veranderingen in verregaand aangetaste longen in kaart brengen. Deze longen werden verzameld na longtransplantaties bij mensen met muco en zullen onderzocht worden met de meest innovatieve beeldvorming en moleculaire onderzoekstechnieken. Zo willen de onderzoekers de interactie tussen longcellen, afweercellen en bindweefselcellen in kaart brengen en de processen van ontsteking, verstopping van de luchtwegen en weefselveranderingen ontrafelen die finaal leiden tot het kapotgaan van de longen. Dit onderzoek kan mogelijks nog onbekende ziektemechanismes blootleggen waarvoor dan nieuwe behandelingen kunnen ontwikkeld worden.

**Nanobodies om het CFTR-eiwit te stutten (Prof. Cedric Govaerts – ULB) -** **cedric.govaerts@ulb.be**

Ook mét CFTR-modulatoren, zogenaamde ziektewijzigende medicatie, is er nog ruimte voor verbetering: sommige mensen ervaren niet de verhoopte effecten en ook op moleculair niveau kan het nog efficiënter. En laten we natuurlijk de mensen niet vergeten die niet in aanmerking komen. Het Brusselse team van Prof. Govaerts ontwikkelde nanobodies (kleine antilichamen afkomstig van lama’s) die het niet goed werkende CFTR-eiwit kunnen stabiliseren, onafhankelijk van modulatoren. Je kunt het een beetje beschouwen als het plaatsen van stutten tijdens een verbouwing. Deze aanpak zou zowel alleen als in combinatie met modulatoren kunnen gebruikt worden. De onderzoekers hebben ook aandacht voor hoe de toekomstige therapie zou kunnen toegediend worden: door het verpakken van de nanobodies als mRNA zou dit via een eenvoudige puffer kunnen.

**De biofilm vernietigen (Prof. Françoise Van Bambeke – UCLouvain & Prof. Piet Cools – UGent) -** **francoise.vanbambeke@uclouvain.be** **-** **piet.cools@ugent.be**

Het vormen van een biofilm is een resistentiemechanisme van bacteriën: ze bouwen als het ware een schild waar antibiotica niet door kunnen. De twee onderzoeksteams uit Brussel en Gent, die voor de gelegenheid de krachten bundelen, willen daarom bekijken of ze de effecten van antibiotica niet kunnen versterken door ze te combineren met slijmverdunners en (bacterio)fagen, om zo de bacteriën in de biofilm beter te kunnen bestrijden. Geïnhaleerde slijmverdunners maken al deel uit van de dagelijkse therapie van de meeste mensen met muco, en fagen zijn virussen die selectief bacteriën kunnen doden, zonder schadelijk te zijn voor de mens. De onderzoekers zullen de biofilm en de nieuwe bestrijdingstechnieken in eerste instantie onderzoeken op labomodellen.

**De longen in het klein (Prof. Marianne Carlon – KU Leuven) -** **marianne.carlon@kuleuven.be**

Het team van Prof. Carlon wil geavanceerde labomodellen ontwikkelen die de specifieke omstandigheden in de luchtwegen bij mensen met muco zo goed mogelijk nabootsen. Om deze modellen te ontwikkelen worden cellen uit de bovenste en onderste luchtwegen van mensen met muco gebruikt. Waarom is het zo belangrijk deze modellen ter beschikking te hebben? Op deze manier kunnen nieuwe therapieën (bijvoorbeeld genetische therapieën) snel en gemakkelijk uitgetest worden op een simulatie van de longen van mensen met muco. Dit zal de verdere ontwikkeling van de medicijnen in de klinische testfases versnellen. Hier zullen voornamelijk mensen met (ultra)zeldzame mutaties baat bij hebben.