

Eindrapportage van het ReCognitION project: een mijlpaal op weg naar een geïndividualiseerde behandeling van myotone dystrofie type 1 (DM1)

Het door de EU gefinancierde ReCognitION onderzoeksproject is tot een einde gekomen. Dit rapport vat de belangrijkste bevindingen samen. ReCognitION is een vervolg op de OPTIMISTIC klinische studie. OPTIMISTIC heeft het mogelijke voordeel van cognitieve gedragstherapie (CGT), een leefstijl interventie, op de activiteit en sociale participatie van patiënten met DM1 aangetoond¹.

Het centrale idee achter het ReCognitION programma is dat moleculaire processen die verband houden met een positieve respons op CGT kunnen worden versterkt of geconsolideerd door conventionele medicijnen die op dezelfde processen aangrijpen.

ReCognitION is een preklinische studie en maakt gebruik van alle informatie en

materiaal verzameld uit OPTIMISTIC, zonder aanvullend klinisch onderzoek.

Het onderzoek werd in 3 stappen uitgevoerd:

- Moleculen in het bloed identificeren die de ernst van de ziekte en de respons op CGT weerspiegelen,
- Geneesmiddelen identificeren die moleculaire processen beïnvloeden die door CGT worden beïnvloed, waarbij prioriteit wordt gegeven aan geneesmiddelen die al zijn goedgekeurd voor klinisch gebruik (geneesmiddelherbestemming),
- Het effect van deze geneesmiddelen meten in cellen van patiënten met DM1 en muismodellen.

Moleculaire profielen, biomarkers and biologische processen

ReCognitION heeft een grote reeks moleculen in het bloed geïdentificeerd die de ernst van de ziekte weerspiegelen. Sommige van deze biomarker moleculen keerden terug naar meer normale niveaus bij patiënten die het meest baat hadden bij CGT. Deze genen kunnen mogelijk dienen als kandidaat biomarkers voor therapierespons.

Deze resultaten benadrukken het vermogen om relevante ziekte-gerelateerde informatie te vinden in het bloed van patiënten met DM1 en leggen de basis voor niet-invasieve bloedtests die

kunnen worden gebruikt om de effectiviteit van nieuwe interventies te monitoren in toekomstige klinische onderzoeken.

Sommige van de biomarker moleculen wezen op mogelijke doelwitten voor bestaande geneesmiddelen. Deze geneesmiddelen werden vervolgens getest in cellen van patiënten met DM1 en muismodellen.



¹ Lancet Neurol. 2018 Aug;17(8):671-680.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30203-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30203-5)

Evaluatie van medicijnen in muis modellen

Bexaroteen was het meest veelbelovende middel dat uit het moleculaire onderzoek naar voren kwam. Bexaroteen, al goedgekeurd voor gebruik bij mensen, werd getest in cellen van patiënten met DM1 en muismodellen van DMSXL. Helaas leverden de experimenten geen bewijs voor een positief effect van bexaroteen op de ziektemechanismen noch op de spierkracht en het gedrag van muizen.

Het ReCognitION-consortium heeft ook twee eerder geïdentificeerde geneesmiddeld kandidaten voor DM1 geëvalueerd: metformine² en vorinostat³.

² *Metformine is een medicijn tegen diabetes*

³ *Vorinostat is een medicijn dat werkt tegen bepaalde vormen van kanker*

Binnen ReCognitION werd getest of de combinatie van deze twee geneesmiddelen effectiever was dan elk geneesmiddel afzonderlijk.

Dit bleek het geval te zijn bij gekweekte neuronen van patiënten met DM1, waarbij de gecombineerde behandeling een lagere dosering van de afzonderlijke geneesmiddelen mogelijk kan maken. In muismodellen van DM1 vertoonde vorinostat een positief effect, maar metformine niet, waardoor het onmogelijk was om de combinatie te evalueren.

Conclusie

Het ReCognitION project heeft de samenwerking in het DM1-veld op het gebied van biomarker- en geneesmiddelevaluatie aanzienlijk verbeterd en heeft een schat aan nieuwe gegevens opgeleverd. Er is aangetoond dat DM1 een sterke RNA- en eiwit-vingerafdruk achterlaat in het bloed.

Kandidaat biomarkers voor het monitoren van de ernst van de ziekte en de respons op therapie zijn geïdentificeerd. Deze kunnen dienen als surrogaat eindpunten in toekomstige klinische onderzoeken.

ReCognitION heeft moleculaire processen in kaart gebracht die verband houden met de positieve respons op cognitieve gedragstherapie (CGT) bij patiënten met myotone dystrofie en heeft nieuwe doelwitten voor geneesmiddelen onthuld.

Bestaande geneesmiddelen die binden aan deze doelwitten kunnen de symptomen verbeteren waar patiënten met DM1 last van hebben, maar een veelbelovende nieuwe geneesmiddeld kandidaat moet nog worden geïdentificeerd.

Meer weten?

- Neault, N., Ravel-Chapuis, A., Baird, S. D., Lunde, J. A., Poirier, M., Staykov, E., ... & MacKenzie, A. E. (2023). Vorinostat Improves Myotonic Dystrophy Type 1 Splicing Abnormalities in DM1 Muscle Cell Lines and Skeletal Muscle from a DM1 Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4): 3794. <https://doi.org/10.3390/ijms24043794>

- Van Cruchten RTP, van As D, Glennon JC, Van Engelen BGM, 't Hoen PAC, OPTIMISTIC consortium, ReCognitION consortium (2022) Clinical improvement of DM1 patients reflected by reversal of disease-induced gene expression in blood. *BMC Med.* 20:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02591-y>
- Berenger-Currias, N., C. Martinat, and S. Baghdoyan (2023) Pluripotent Stem Cells in Disease Modeling and Drug Discovery for Myotonic Dystrophy Type 1. *Cells* 12(4). <https://doi.org/10.3390/cells12040571>
- Website: www.optimistic-dm.eu/recognition