

## MDC1A: the road to therapy

Geschreven door: Prof. Dr. Bert Smeets en studenten van het Honours Programme Faculty of Health, Medicine and Life Sciences aan de Universiteit van Maastricht: Marie-Julie Lemmens, Lotte van de Loo, Adnan Abdulaziz Said en Teun van Zutphen.

In het weekend van vrijdag 15 november tot en met zondag 17 november 2019 werd de eerste internationale conferentie over de zeldzame, erfelijke spierziekte MDC1A, *Merosine Deficiënte Congenitale spierdystrofie type 1a*, gehouden. Op vrijdag en zondag was deze conferentie alleen toegankelijk voor experts. Op zaterdag 16 november kregen de patiënten, hun ouders/verzorgers en behandelaars de mogelijkheid om via rondetafelgesprekken deze internationale experts te spreken.

Deze interactie is van groot belang, omdat MDC1A zo zeldzaam is, dat geen enkele individuele behandelaar op basis van zijn of haar eigen patiënten weet hoe de ziekte precies verloopt en hoe je het effect van behandelingen betrouwbaar kunt meten. Alle experts samen hebben deze kennis en ervaring wel. Zo is besproken wat de optimale behandelingsmogelijkheden zijn, wat belangrijk is op het gebied van behoud van functie en kwaliteit van leven en hoe de patiënten deze optimale zorg kunnen bereiken bij hun huidige behandelaars.

Ook het uitwisselen van ervaringen was belangrijk. Het waren intensieve gesprekken, die door alle deelnemers als zeer waardevol werden ervaren, en die moeten leiden tot een hogere standaard van zorg en betere behandel mogelijkheden voor deze patiënten. Een aantal experts hebben presentaties gegeven, die voor het brede publiek geschikt waren. Deze worden hieronder kort toegelicht.

## Presentatie Dr. Reghan Foley: “Het klinische spectrum van MDC1A”

Dr. Reghan Foley ontving haar diploma Geneeskunde aan de Georgetown Universiteit in de Verenigde Staten en is gespecialiseerd in pediatrie neuromusculaire ziektes. Van 2010 tot en met 2013 deed Dr. Foley klinisch onderzoek in het UCL Instituut voor kindergeneeskunde en in het Great Ormond Street kinderziekenhuis in Londen. In 2014 werd zij onderzoeker op het gebied van neuromusculaire en neurologische aandoeningen bij NIH. Het onderzoek van Dr. Foley richt zich op congenitale musculaire dystrofieën en meer specifiek op de klinische aspecten, het natuurlijk beloop en klinische trials. Zij coördineert ook de internationale samenwerking op dit gebied.

MDC1A staat voor *Merosine Deficiënte Congenitale spierdystrofie type 1a* en is een congenitale (aangeboren), genetische spierziekte. De ziekte heeft veel verschillende uitingsvormen en de prognose verschilt sterk per individu. Dr. Reghan Foley maakt in haar presentatie het verschil tussen een complete merosinedeficiëntie, waarbij het eiwit merosine, tegenwoordig meestal laminine alpha2 genoemd (zie presentatie Dr. Anna Sarkozy) volledig afwezig is, en een partiële merosinedeficiëntie, waarbij het eiwit in een verlaagde hoeveelheid aanwezig is. Omdat in dit laatste geval de leeftijd van de eerste symptomen veel later is, wordt er niet van MDC1A gesproken maar van laminine alpha2 ziekte ofwel LAMA2 ziekte. MDC1A is hier dus een onderdeel van.

Een complete merosinedeficiëntie wordt gekenmerkt door de volgende klinische symptomen:

- Een lage spierspanning
- Meestal niet zelfstandig kunnen lopen zonder hulpmiddelen
- Gewrichtscontracturen die in ernst kunnen toenemen
- Moeilijkheden met ademen
- Een milde afname van het functioneren van de zenuwen die de spieren aansturen
- Afwijkingen op MRI-scans van de hersenen
- Epileptische aanvallen (dit komt voor bij 30% van de patiënten)

Een partiële merosinedeficiëntie wordt gekenmerkt door de veel mildere klinische symptomen, waarbij de patiënt in tegenstelling tot complete merosinedeficiëntie meestal wel zelfstandig kan lopen.

Tevens presenteerde Dr. Reghan Foley de resultaten van een fase I klinische studie (gericht op veiligheid) van een medicijn dat mogelijk de symptomen van MDC1A kan verlichten. Het medicijn in kwestie, genaamd Omigapil, voorkomt het afsterven van spiercellen door middel van apoptose. Onderzoek bij MDC1A muizen liet zien dat er door toediening van de Omigapil minder celdood, gewichtsverlies en vervorming van het skelet optrad, waardoor de muizen beter konden bewegen en langer leefden. In 2018 werd de veiligheid en tolerantie van het medicijn getest in de Verenigde Staten bij een groep congenitale musculaire dystrofie (CMD)-patiënten met leeftijden tussen de 5-17 jaar. Deze fase van het onderzoek is succesvol afgerond met als resultaat dat het medicijn veilig verklaard is voor CMD-patiënten. De vervolgfase, waarin effectiviteit van het medicijn wordt onderzocht (fase II klinische studie), is momenteel stilgelegd. Het bedrijf dat het medicijn ontwikkelt, Santhera, ziet momenteel meer mogelijkheden voor gentherapie. Omdat deze kan worden toegepast bij zeer jonge patiënten ondersteunt Santhera wel financieel een natuurlijk beloopstudie bij CMD-patiënten die jonger zijn dan 5 jaar. Op verzoek van Dr. Foley zal het bedrijf toch verder onderzoek doen, omdat de Omigapil eventueel ook effectief kan zijn als combinatietherapie. Dit onderzoek zal uitwijzen of Omigapil een positief effect heeft op symptomen en beloop van MDC1A. Voor meer informatie over de studie naar de veiligheid van de Omigapil en veelgestelde vragen door patiënten over deze pil, zie bijlage 1 en 2.

## Presentatie Dr. Hemant Sawnani: “Respiratoire insufficiëntie (wat, waarom, hoe?)”

Dr. Hemant Sawnani is specialist op het gebied van pediatrische pulmonologie (longgeneeskunde) en pediatrische slaapgeneeskunde. Momenteel is Dr. Hemant Sawnani werkzaam als ‘associate’ professor aan de afdeling Pulmonaire Geneeskunde in het Cincinnati kinderziekenhuis in de Verenigde Staten. Zijn academische interesse ligt bij congenitale en pediatrische neuromusculaire ziektes en hun impact op slaap, ademhaling en architectuur van de borstkas. MDC1A is er één van.

Patiënten met MDC1A ondervinden in het algemeen ademhalingsklachten. De spieren zijn namelijk verzwakt en verstijfd, waardoor de borstkas niet goed kan uitzetten en het middenrif minder goed op en neer kan bewegen. Het teugvolume, het volume dat per ademhaling ingeademd wordt, wordt hierdoor kleiner. Het is belangrijk dat het teugvolume groot genoeg is, omdat er anders te weinig gaswisseling van zuurstof en CO<sub>2</sub> met het bloed plaatsvindt. Ook wordt het moeilijker om slijm uit de longen op te hoesten. Dit kan niet alleen leiden tot ademtekort en vermoeidheid, maar ook tot een longontsteking, die zeker bij kleine kinderen fataal kan zijn. Daarom is het belangrijk om de ademhalingsfunctie regelmatig te controleren met een longfunctieonderzoek. Vanwege het feit dat patiënten ‘s nachts op hun rug liggen, wordt het nog moeilijker om te ademen. Dit kan bovendien zorgen voor slaapproblemen. Of er ‘s nachts sprake is van ademhalingsproblemen kan getest worden met een slaaponderzoek.

Er zijn reeds verschillende therapieën ontwikkeld om de ademhalingsklachten van MDC1A patiënten te verminderen. Eén daarvan is een therapie, genaamd cough assist therapy, (ook wel mechanische insuflatie-exsufflatietherapie) die patiënten doet hoesten, waardoor er slijm loskomt uit de longen en de ademhaling beter zal verlopen. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van een apparaat dat eerst de longen vol met lucht blaast en deze daarna snel leeg laat lopen. Op deze manier wordt hoest gesimuleerd. Dit wordt een aantal keer herhaald totdat de luchtweg geklaard is. Ook kan er gebruik gemaakt worden van hyperinflatie. Dit houdt in dat de longen een aantal keer worden opgeblazen. Zo worden de ademhalingspijpen als het ware opgerekt. Hiermee worden de spieren soepeler en wordt verstijving tegengegaan.

Verder is er ook een methode genaamd Positive Airway Pressure therapy (PAP), waarbij er positieve druk geleverd wordt over de longen. Dit maakt het makkelijker om te ademen. Er zijn hiervan twee varianten; de één geeft continu een positieve druk (CPAP) en de ander wisselt tussen twee drukken om zo de ademhaling na te bootsen (BiPAP). Deze therapie kan ‘s nachts gebruikt worden om patiënten te ondersteunen tijdens de slaap.

Deze therapieën helpen om symptomen als kortademigheid te verhelpen en zorgen voor normale concentraties zuurstof en CO<sub>2</sub> in het bloed. Ook hoeft de patiënt minder moeite te doen om adem te halen. Dit leidt tot een verbetering in slaapkwaliteit, kwaliteit van leven, en dagelijks functioneren. Het is verder van belang dat onomkeerbaar functieverlies zoveel mogelijk wordt beperkt, omdat dit het resultaat van een nog te ontwikkelen therapie sterk kan verhogen.

## Presentatie Dr. Anna Sarkozy: "Genotype-fenotype correlaties in MDC1A en CMD"

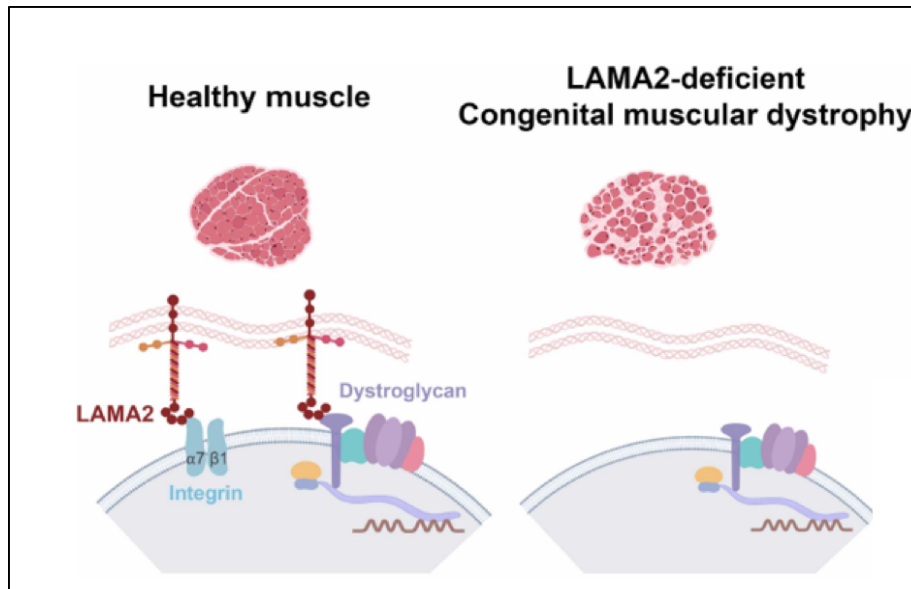
Dr. Anna Sarkozy is na het afronden van haar studie Geneeskunde aan de La Sapienza Universiteit in Rome, gepromoveerd in de klinische genetica. Van 2008 tot en met 2014 heeft zij in het Newcastle Muscle Centre gewerkt als specialist neuromusculaire genetica. In 2014 werd zij aangesteld in het Dubowitz Neuromuscular Centre waar zij momenteel consultant neuromusculaire ziektes is. Het onderzoek van Dr. Sarkozy richt zich op identificatie van ziektegenen, klinische karakterisering en natuurlijk beloop van zeldzame neuromusculaire ziektes en genotype/fenotype correlaties, waarbij congenitale musculaire dystrofieën, zoals MDC1A, een speerpunt zijn.

Dr. Anna Sarkozy bespreekt in haar presentatie de zogenaamde genotype-fenotype correlaties. Dit zijn verbanden tussen een specifieke verandering in een gen (genotype) en het waargenomen effect bij de patiënt (fenotype). Met andere woorden: welke gevolgen (zoals spierslakte, ademhalingsproblemen etc) zie je optreden bij patiënten door de genetische fout (MDC1A). Genotype-fenotype correlaties kunnen belangrijk zijn om snel tot een genetische diagnose van de ziekte te komen, en dus te achterhalen wat de oorzaak van de ziekte is. Maar ze zijn ook van belang voor de prognose en het kiezen van de juiste behandeling. Op basis van het genotype is dan bekend hoe de ziekte zich gaat manifesteren bij dragers van het genetisch defect.

Er zijn meer dan 20 verschillende congenitale musculaire dystrofieën. Eén van deze is MDC1A, waarvan in 1994 de genetische oorzaak werd gevonden, te weten mutaties in het LAMA2 gen wat codeert voor het eiwit laminine-alfa 2. Dit eiwit staat ook bekend onder de naam: merosine. Op basis van epidemiologische gegevens heeft 30 procent van de CMD-patiënten MDC1A. Bij MDC1A wordt door LAMA2-mutaties meestal geen laminine-alfa2/merosine (complete deficiëntie) geproduceerd. Twee à drie procent van de LAMA2-patiënten heeft een mildere vorm, waarbij laminine-alfa2/ merosine slechts gedeeltelijk afwezig is. Dit type wordt LAMA2-gerelateerde musculaire dystrofie genoemd. Het is dus belangrijk voor correcte prognoses en behandelingen om te weten welke mutaties tot de ernstige of milde vorm leiden. Inzicht in de milde vorm en de aanwezige hoeveelheid laminine-alpha2 is belangrijk voor het ontwikkelen van therapieën die gericht zijn op herstel van laminine-alpha2 productie.

## Presentatie Prof. Dr. Madeleine Durbeej: “Therapeutische strategieën voor MDC1A”

Prof. Dr. Madeleine Durbeej is hoofd van de afdeling “Experimentele Medische Wetenschappen” en heeft de leiding over de afdeling “Spierbiologie” van de Lund Universiteit in Zweden. Zij doet onderzoek naar congenitale spierziekten, zoals MDC1A. Over de jaren heen heeft het onderzoeksteam aan meerdere genen en eiwitten gewerkt, die tot een behandeling van MDC1A zouden kunnen leiden.



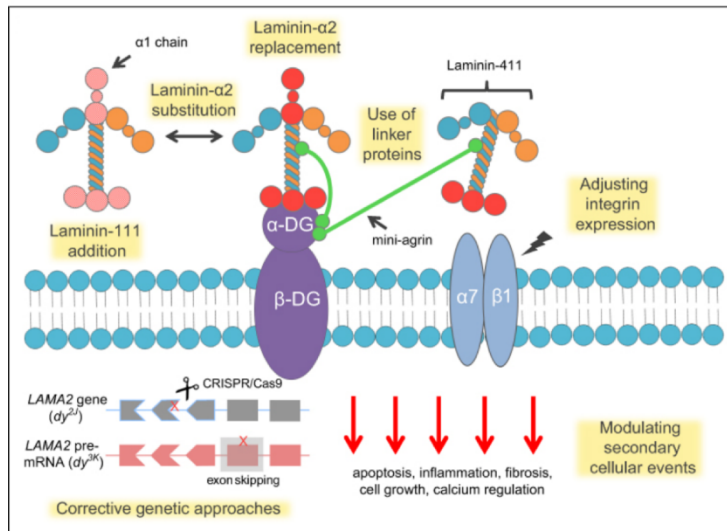
**Figuur 1: Gezonde spier vergeleken met een spier van MDC1A patiënt**

Links is te zien dat laminine-alpha2, welke onderdeel is van het eiwitcomplex laminine-411, de gezonde spier verankert aan de basaalmembraan. Rechts is een spier van een MDC1A patiënt weergegeven waarbij het laminine-alpha2 eiwit ontbreekt. Door het ontbreken van de verankering van de spier aan de basaalmembraan sterft de spier uiteindelijk af. Voor een uitgebreidere beschrijving verwijzen we u door naar de bron van deze figuur, een artikel dat onder andere geschreven is door Dr. Dwi Kemaladewi die hierna besproken wordt. <sup>1</sup> (zie referenties onderaan)

De oorzaak van MDC1A is een defect in het LAMA2 gen dat codeert voor laminine-alpha2/ merosine. Laminine-alpha2 is onderdeel van het eiwitcomplex laminine-411, dat de spier verankert aan de basaalmembraan, die de spier omgeeft. Door een foutje in het LAMA2 gen, ontbreekt het laminine-alpha2 eiwit volledig of gedeeltelijk, waardoor de verankering van de spier aan de basaalmembraan onvoldoende is. Het ontbreken van dit eiwit is eerder aangeduid met ‘complete deficiëntie’ of ‘gedeeltelijke deficiëntie.’ Dit leidt tot toenemende spierzwakte en uiteindelijk tot spierafbraak. Een visuele weergave van dit proces is weergegeven in figuur 1.

Een belangrijke therapeutische strategie richt zich op herstel van de verankering van de spier aan de basaalmembraan. Dit kan door het corrigeren van het defect in laminine-alpha2, of het tot expressie brengen van een ander laminine dat de functie overneemt. Een andere mogelijkheid is het ontwikkelen van eiwitten, zogenaamde linker-eiwitten, die de verankering van laminine-411 aan de basaalmembraan op een andere manier bewerkstelligen dan via laminine-alpha2. Al deze benaderingen zijn al getest in muizen met MDC1A met veelbelovende resultaten zoals het verminderen van de afbraak van spiercellen en herstel van de spierfunctie. Dit toont het belang van goede MDC1A-muizenmodellen aan. Buiten deze therapieën worden andere

mogelijke behandelingen (zie figuur 2) in deze modellen getest. Hierbij moet wel worden aangetekend dat de anatomie en fysiologie van muizen anders is dan van mensen, waardoor het niet zeker is dat een succesvolle therapie in het MDC1A-muismodel ook bij patiënten net zo succesvol zal zijn. Dit zal uiteindelijk via klinische studies bij MDC1A-patiënten moeten worden vastgesteld. MDC1A is een complexe ziekte, waardoor een combinatie van verschillende therapieën volgens Prof. Dr. Durbeek het meest kansrijk zal zijn.



**Figuur 2. Overzicht van mogelijke behandelingen voor MDC1A.**

Een overzicht van mogelijke therapieën om de verankering van de spier aan de basaalmembraan te herstellen zoals het repareren van laminine-alpha2, het toevoegen van een vergelijkbaar eiwit wat de functie van laminine-alpha2 overneemt of het toevoegen van linker-eiwitten als mini-agrine. Een andere mogelijke therapie die hierna besproken wordt is CRISPR/Cas9. Voor een uitgebreidere beschrijving verwijzen we u door naar de bron van deze figuur. <sup>2</sup> (zie referenties onderaan)

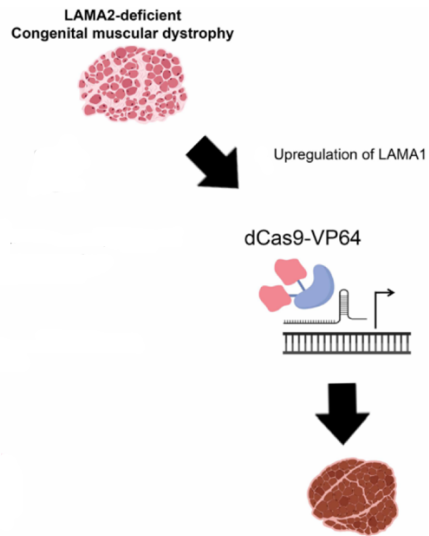
## Presentatie Dr. Dwi Kemaladewi: "MDC1A: The road to therapy"

Dr. Dwi Kemaladewi heeft, na haar Bachelor Life Science aan de Hogeschool Arnhem en Nijmegen, promotieonderzoek verricht aan de Universiteit in Leiden in 2012. Van 2012 tot 2018 heeft zij als onderzoeker in het "Hospital for Sick Children" in Toronto, Canada, gewerkt onder leiding van Prof. Dr. Ronald Cohn. Nu is zij assistent professor op de afdeling Kindergeneeskunde aan de Universiteit van Pittsburgh, V.S. Dr. Kemaladewi is gespecialiseerd in het ontwikkelen van gentherapie voor genetische neuromusculaire aandoeningen. Haar onderzoek bestudeert onder andere onderliggende moleculaire mechanismen in MDC1A om van daaruit een therapie te ontwikkelen.

Dr. Kemaladewi heeft twee strategieën ontwikkeld voor het behandelen van MDC1A en heeft dit getest bij muizen met MDC1A. In de eerste behandelstrategie wordt met behulp van het CRISPR/Cas9-systeem het genetisch defect in het LAMA2 gen van het MDC1A muismodel gecorrigeerd. Het CRISPR/Cas9 systeem wordt met behulp van een virus in de muis gebracht. Na correctie verbetert de muis ook klinisch. Dit type mutaties komt relatief vaak voor bij MDC1A-patiënten, waardoor deze strategie voor meer patiënten geschikt is. Aangezien verschillende patiënten verschillende mutaties hebben, moet voor elke mutatie een specifieke CRISPR-Cas9-benadering worden ontwikkeld. Dit kan zeer bewerkelijk zijn. Voor een figuratieve weergave, zie figuur 2.

De tweede behandelstrategie is onafhankelijk van het LAMA2 genetisch defect en is daardoor geschikt voor alle MDC1A patiënten. Deze behandelstrategie is ook gebaseerd op CRISPR/dCas, maar in plaats van correctie van LAMA2, wordt het LAMA1 gen geactiveerd. Het LAMA1 gen codeert voor het eiwit laminine-alpha1. Laminine-alpha1 heeft dezelfde functie laminine-alpha2, maar is alleen actief tijdens de embryonale ontwikkeling en wordt later vervangen door laminine-alpha2. Gebleken is dat laminine-alpha1 de functie van laminine-alpha2 perfect kan overnemen. Dr. Kemaladewi is in staat geweest het LAMA1-gen te activeren in het MDC1A-muismodel, waarna deze muizen klinisch sterk verbeterden. Zij heeft deze benadering ook in cellen van MDC1A-patiënten getest en aangetoond dat ook in deze cellen het LAMA1-gen weer actief wordt.

Om de stap naar mensen te maken, is meer onderzoek nodig op twee vlakken, namelijk inzicht verkrijgen met betrekking tot de veiligheid en het moleculair mechanisme van dCRISPR-LAMA1 activatie. Ten tweede, de haalbaarheid en veiligheid van de gentherapie (kunnen alle spieren worden bereikt met de gentherapie, is dat veilig, wat is de juiste dosering, et cetera).



### Figuur 3: CRISPR/dCas

Bij CRISPR/dCas wordt het gen LAMA2 niet gecorrigeerd, maar wordt een ander gen genaamd LAMA1 geactiveerd. Laminine-alpha1 heeft dezelfde functie als laminine-alpha2, het defecte eiwit in MDC1A, maar is alleen actief tijdens de embryonale ontwikkeling en wordt later vervangen door laminine-alpha2. Voor een uitgebreidere beschrijving verwijzen we u door naar de bron van deze figuur. <sup>1</sup> (zie referenties onderaan)



## Presentatie Dr. Giulio Cossu: Stamceltherapie in CMD

Prof. Dr. Giulio Cossu ontving zijn diploma Geneeskunde aan de Universiteit van Rome in 1977. Hij werkte als een postdoc aan de Universiteit van Pennsylvania, voordat hij een universitair hoofddocent werd aan de Universiteit van Rome. In 2000 werd hij directeur van de Divisie Regeneratieve Geneeskunde in Milaan. In 2012 was hij werkzaam als professor van menselijke stamcelbiologie aan de Universiteit van London en in 2013 aan de Universiteit van Manchester. Dr. Giulio Cossu bedacht een nieuwe mogelijkheid tot het herstellen van beschadigd spierweefsel door middel van spierstamcellen. Deze therapie bleek effectief te zijn in muis- en hondenmodellen met musculaire dystrofie. Hij heeft daarnaast al klinisch onderzoek gedaan naar gebruik van celtherapie in patiënten met de spierdystrofie van Duchenne.

Epidermolysis bullosa (afgekort EB) is een huidziekte die veroorzaakt wordt door defecten in andere laminines, zoals laminine beta3, die de opperhuid aan de basaalmembraan verankeren, maar door het defect laat huid hiervan los. Hierdoor ontstaan wonden en blaren. In 2015 is in Duitsland een jongetje met EB ten gevolge van een mutatie in het LAMAB3-gen behandeld. Hij was een groot deel van zijn huid verloren. Er is een biopt genomen van een intact stuk huid en hieruit zijn huidcellen gekweekt. Met behulp van genterapie is een gezond LAMAB3-gen in deze cellen geplaatst. De cellen zijn vervolgens gekweekt en naar de patiënt getransplanteerd. In 2016 is het jongetje ontslagen uit het ziekenhuis met een gezonde, stevige huid.

Een vergelijkbare benadering is mogelijk voor de behandeling van spierdystrofieën als MDC1A, waarbij dan de spiercellen gecorrigeerd worden met behulp van CRISPR/Cas9. De gecorrigeerde spiercellen worden vervolgens teruggeplaatst. Er is echter een probleem. Deze therapie is makkelijker om toe te passen bij weefsels als de huid en bloed, omdat de gecorrigeerde cellen dan direct op de goede plek geïnjecteerd kunnen worden of, in geval van bloed, de stamcellen volledig vervangen. Bij spieren is dit moeilijker; er zouden veel injecties nodig zijn om de cellen naar alle spieren van het lichaam te brengen.

Een oplossing hiervoor is het gebruik van een bepaald type spierstamcellen, te weten mesoangioblasten. Deze stamcellen worden uit een spierbiopt geïsoleerd en kunnen na correctie goed worden vermeerderd. Via injectie in de bloedbaan, gaan de gecorrigeerde stamcellen naar alle spieren, waar ze ofwel nieuwe spiervezels vormen ofwel fuseren met bestaande spiervezels. Als de therapie effectief genoeg is, zal mogelijk slechts één behandeling nodig zijn. Er kan ook gebruik worden gemaakt van stamcellen van een gezonde donor, maar dat heeft als nadeel dat afstotingsreacties kunnen optreden en de noodzakelijke immunosuppressiva de effectiviteit van de behandeling verminderen.

Een uitdaging voor deze strategie is de benodigde hoeveelheid gecorrigeerde stamcellen om alle spieren te kunnen behandelen. Bovendien komt slechts een klein deel van de stamcellen daadwerkelijk in het spierweefsel terecht. Verder is een ontsteking van de spier nodig, omdat dit ervoor zorgt dat de stamcellen daadwerkelijk in de spier komen. Er is aangetoond dat stamceltherapie met donormesoangioblasten effectief is bij muizen en honden met verschillende genetische spierdystrofieën. Een behandeling met gezonde donorcellen is ook getest bij patiënten met de ziekte van Duchenne. De behandeling bleek relatief veilig, maar de effectiviteit was beperkt. Een verklaring kan zijn dat de behandeling

niet optimaal verlopen is. Toekomstig onderzoek richt zich op het verbeteren van de genetische correctie om patiënten met eigen stamcellen te kunnen behandelen, en op de transplantatie om moeilijk bereikbare spieren zoals de rugspieren en het middenrif te kunnen behandelen. Hiermee hoopt men een effectieve therapie te kunnen ontwikkelen.

## Round table sessions

Tijdens de 'round table sessions' kregen patiënten, naasten en behandelaars de kans om de experts persoonlijk aan te spreken. Zo konden zij ook hun persoonlijke vragen beantwoord krijgen. Tevens was er ook ruimte voor interactie tussen de patiënten, naasten en behandelaars onderling, zodat zij hun ervaringen konden delen. De Engelstalige presentaties werden door de aanwezige studenten vertaald in het Nederlands, voor wie daar behoefte aan had.

## Conclusie

Uit de conferentie is duidelijk geworden dat er veel onderzoek wordt gedaan naar spierdystrofieën als MDC1A. Er is steeds meer bekend over de onderliggende mechanismen en uitingen van MDC1A. Ook wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe behandelingen voor de ziekte, waaronder gentherapie, stamceltherapie en de Omigapil. Daarnaast is veel aandacht besteed aan functiebehoud, zoals het ondersteunen van de ademhaling van MDC1A-patiënten. Een groot probleem is dat door de zeldzaamheid het natuurlijk beloop van MDC1A slecht bekend is. Er zijn concrete afspraken gemaakt om internationaal met steun van CureCMD dit retrospectief en prospectief te gaan bepalen bij MDC1A patiënten. Hiermee worden ook de parameters bepaald die nodig zijn om te bepalen of behandelingen effectief zijn. Verder bleek dat niet alle patiënten optimale zorg krijgen. Afsproken is om de internationale zorgstandaarden in het Nederlands te vertalen, zodat de patiënten/verzorgers dit bij hun behandelaars kunnen aangeven. Verder worden alle Nederlandse patiënten ook centraal door Dr. Nicol Voermans (Radboud UMC) gezien. Tot slot wordt de samenwerking op het gebied van therapie verder versterkt om ook te kijken of strategieën elkaar kunnen versterken. Door de MDC1A conferentie een (twee-)jaarlijkse gebeurtenis te maken, kan dit worden bereikt.

## Bijlage 1 CALLISTO Clinical Study Results

## Bijlage 2 CALLISTO Clinical Study Frequently Asked Questions

### Referenties Figuren

1. Kemaladewi DU, Cohn RD. Development of therapeutic genome engineering in laminin- $\alpha$ 2-deficient congenital muscular dystrophy. *Emerging Topics in Life Sciences*. 2019;3(1):11-8.
2. Nguyen Q, Lim KRQ, Yokota T. Current understanding and treatment of cardiac and skeletal muscle pathology in laminin-alpha2 chain-deficient congenital muscular dystrophy. *Appl Clin Genet*. 2019;12:113-30.