

Klinische trials bij genetische aandoeningen met betrokkenheid klinische genetica

Laatste update december 2022

UMCU

- Precisie behandeling bij patiënten met monogene epilepsie d.m.v. n-of-1 trials. Internationaal onderzoek binnen het ERN Epicare.

Contactpersoon: Eva Briltra (E.H.Brilstra@umcutrecht.nl)

<https://www.vkgn.org/nieuws/europese-studie-naar-precisiebehandelingen-bij-monogene-epilepsiesyndromen/>

- Preklinisch onderzoek naar gene-editing in erfelijke epilepsie.

Contactpersoon: W.J.Weuring-2@umcutrecht.nl (groep Koeleman)

- Onderzoek naar K-ATP kanaal targeting medicatie bij patiënten met Cantu syndroom.

Contactpersoon: G.VanHaaften@umcutrecht.nl

<https://www.umcutrecht.nl/en/Research/Other-research/Center-for-Molecular-Medicine/Section-Genetics/Van-Haaften>

- Onderzoek naar assay in darmorganoids voor geïndividualiseerde therapie voor CF

Contactpersoon: JBeekman@umcutrecht.nl

<https://www.umcutrecht.nl/en/research/researchers/beekman-jm>

- In de toekomst hopen we met de ciliopathie poli in Utrecht deel te nemen aan een klinische trial naar medicatie voor nefronoftose in samenwerking met het Imagine Instituut in Parijs.

LUMC

- ARID1B-clonazepam studie: contactpersoon Gijs Santen
- 'Antisense gemedieerde NOTCH3 cysteine correctie' voor CADASIL (Saskia Lesnik-Oberstein)

AUMC

- Glibenglamide treatment for Cantu Syndrome: Mieke van Haelst
- PIK3CA patiënten in Nijmegen en in AMC één patient behandeld op basis van compassionate use met Alpelisib: Saskia Maas
- Methylfenidraat voor PKU – Agnies van Eeghen – promovendus Annelieke Muller
- Alzheimercentrum VUmc doet mee met een medicatie trial voor erfelijke Alzheimer, de DIAN – TU: Petra Cohn
- UMD subsidie Clara van Karnebeek – vier trials – promovendus Bibiche den Hollander, o.a.
 - Ambroxol in Gaucher disease
 - Cannabinoid oil for behavioral problems in Sanfilippo disease

Radboudumc

- Kleefstra syndroom: effect van olanzapine op regressie bij KS. Tjitske Kleefstra, klinische genetica
- Noonan syndroom: Trametinib bij lymfatische malformaties/HCM (Jos Draaisma, kinderarts/Erika Leenders, klinische genetica)

- KBG syndroom: Effect van methylfenidaat bij kinderen met KBG syndroom N-of-1 study (start waarschijnlijk eind 2023; contactpersoon C. Ockeloen)
- Vaccination in Lynch syndrome: vigorous T cell responses to neoantigen frameshift-derived peptides (Nicoline Hoogerbrugge, klinische genetica)
- Antisense-oligonucleotide therapy for *CEP290*-associated LCA (Alex Garanto Iglesias/Rob Collin, Human genetics)
- Effects of Vitamin B3 in Patients With Ataxia Telangiectasia (Kinderneurologie Radboudumc)

Erasmus MC

De trials die voor genetici belangrijk zijn worden ook al gepresenteerd op onze ENCORE NF site; met hierbij link: <https://encore-expertisecentrum.nl/>

NF:

De TRAIN studie

Naast deze cognitieve trials worden er momenteel klinische trials verricht met een 'MEK inhibitor' die zich richten op de behandeling van de plexiforme neurofibromen die bij ongeveer de helft van de NF1-patiënten voorkomen. Plexiforme neurofibromen kunnen cosmetisch zeer belastend zijn, maar ook leiden tot neurologische uitval, botvergroeiingen, blindheid en agressieve kanker. Ze zijn slecht operabel omdat ze te goed doorbloed zijn. Er is tot nu toe nog geen behandeling voor deze plexiforme neurofibromen. Daarom zijn medicijnen hard nodig. Recent onderzoek laat zien dat kinderen met NF1 en een niet-te-opereren plexiform neurofibroom baat hadden bij een medicinale behandeling. Naar aanleiding van deze studie gaat het Erasmus MC een onderzoek uit voeren met trametinib bij volwassen NF1-patiënten met plexiforme neurofibromen die klachten geven. Klik hier voor Engelstalige informatie op trialregister.nl over deze studie (inclusief in- en exclusiecriteria).

TSC:

RAPIT studie: een onderzoek (dubbelblind en placebo gecontroleerd) naar het effect van mTOR remmende medicatie (Everolimus) op verschijnselen van autisme en verstandelijke beperking bij kinderen van 4-17 jaar. 32 kinderen deden mee en gebruikten medicatie gedurende 12 maanden. Everolimus liet hierbij geen positief effect zien op IQ of autisme verschijnselen

RATE studie: een onderzoek (dubbelblind, placebo gecontroleerd) naar het effect van mTOR remmende medicatie (Sirolimus) op aanvalsfrequentie bij kinderen met TSC en moeilijk behandelbare epilepsie. Hierbij zagen we een positief effect. Dit is in andere studies bevestigd en mTOR remming wordt nu ook gebruikt in de klinische praktijk.

Angelman:

Gaboxadol

Met het ENCORE expertise centrum hebben we deelgenomen aan de NEPTUNE studie van OVID. In een eerdere klinische studie (de STARS trial) werd een positief effect gevonden van gaboxadol op het dagelijks functioneren van kinderen met Angelman Syndroom ([klik hier](#) voor meer informatie). In het ENCORE onderzoekslaboratorium werd een positief effect gevonden op de motorische vaardigheden in een muis model van het Angelman Syndroom. De NEPTUNE studie is een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie waaraan 4 Nederlandse kinderen deel hebben deelgenomen. Helaas waren de verbeteringen die werden gezien gelijk voor de groep kinderen die gaboxadol toegediend kregen als de groep kinderen die het placebo ontvingen. [Klik hier](#) voor meer informatie over de resultaten. De studie is recentelijk gestopt. De resultaten laten zien hoe belangrijk het is om een

interventiegroep te vergelijken met een groep patiënten die en placebo ontvangt. Op deze manier kan namelijk betrouwbaar bewijs worden geleverd over de klinische effectiviteit van een mogelijk nieuw medicijn. We willen alle deelnemende families heel erg bedanken voor hun bijdrage aan de studie.

Tangelo studie

Op dit moment neemt het ENCORE expertise centrum deel aan de TANGELO studie van Roche. In deze grote, internationale fase 1/2 klinische studie ontvangen kinderen tussen de leeftijd 1 en 12 jaar oud een behandeling met een antisense oligonucleotide, een mogelijk medicijn dat is ontworpen om de kopie van het UBE3A-gen van de vader aan te zetten. [Klik hier](#) voor meer informatie over de studie. Heeft u vragen over deze studie of wilt u meer informatie, stuur ons een e-mail via angelman@erasmusmc.nl

GRIN:

TO BE ANNOUNCED (wachtend op CCMO goedkeuring; dus nog NIET gestart)

Radiprodril studie voor kinderen met een Gain of Function – GRIN variatie (opstart GRIN2B ? eerste kwartaal 2023, snel uitbreidend naar GRIN2A en GRIN1 cohort)