

Brain Lab Circuit voor volwassenen met zeldzame intracellulaire calciumgerelateerde synaptopathieën. Identificeren van uitkomstmaten voor interventieonderzoeken.

Gepubliceerd: 03-03-2025 Laatst bijgewerkt: 25-03-2025

PrimairIdentificeer een selectie van Child Brain Lab-beoordelingen die kunnen dienen als klinisch relevante en haalbare uitkomstmaten voor een verwachte gentherapie-interventieproef bij kinderen en volwassenen met calciumgerelateerde synaptopathieën...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57325

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hersenlab bij volwassen synaptopathieën.

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

GRIA), GRIN, Intracellulaire calcium-gerelateerde synaptopathiën (CAMK2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Dutch Brain Foundation; Dioraphte Foundation (Erasmus MC Foundation)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Calcium-gerelateerde synaptopathieën, Kinderhersenlab metingen in volwassenen met een verstandelijke beperking, Uitkomstmaten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

1. Haalbare uitkomstmaten voor follow-up en interventieonderzoeken Identificeer minimaal vier CBL-beoordelingen die de belangrijkste klinische symptomen van patiënten tot in de volwassenheid kunnen vastleggen. Onze pilotgegevens - met zowel zorgverleners als zorgprofessionals als bron - geven aan dat de volgende metingen veelbelovend zijn:

EEG-achtergrondpatroon (spectrale analyse voor de alfa-, bèta- en theta-banden tijdens rust en bij sociale en niet-sociale video*s. Spectrale analyse is een standaardmethode voor kwantificering van het EEG) en is aangetoond dat het veranderd is bij kinderen met neurodevelopmental disorders [bijv. Hipp 2021, Frohlich 2019].

Score op oogvolgtaken (sociale paradigma*s) #

ERP (auditieve Event-Related Potential) #

Communicatievaardigheidsmetingen

OCT (dikte van de retinale zenuwlaag)

Motorische functie (staande balans, gangafwijkingsindex)

24-uurs bewegingsgedrag inclusief slaap (activiteitstracker)

Groeiparameters (inclusief hoofdomtrek), lichaamssamenstelling en

gezichtsstructuur (3D-fotografiemetingen) *Voor de proof-of-concept cohorte

verwachten we dat volwassen patiënten een ontwikkelingsleeftijd jonger dan 4

jaar hebben. Beoordelingen kunnen echter worden aangepast aan elke

ontwikkelingsleeftijd met behulp van het standaard CBL-protocol.

Metingen uitgevoerd in combinatie met EEG

2. Creëer gedetailleerde en gestandaardiseerde natuurlijke geschiedenisgegevens

van volwassenen met intracellulaire calciumgerelateerde synaptopathieën Deze

gegevens zullen worden gebruikt voor primaire doelstelling 1 en secundaire

eindpunt 2, en daarnaast om zorgverleners beter te adviseren over prognose en

voor het ontwerp van interventiestudies. Zodra we een kernset van beoordelingen

hebben verkregen, kunnen we deze uitbreiden naar andere CAMK2-expertisecentra

over de hele wereld. Samen met de ouderorganisatie richten we ons op het

opbouwen van een netwerk van expertisecentra, te beginnen met Noord-Amerika.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt 1:

Creatie van gedeelde en ziektespecifieke ontwikkelingscurves met relevante en

betekenisvolle uitkomsten over vier domeinen (cognitie, gedrag & taal,

neurofysiologie, hersen- & craniofaciale structuur en motorische ontwikkeling)

bij kinderen met intracellulaire calciumgerelateerde synaptopathieën, zowel van

goed gevestigde en gevalideerde parameters als van nieuw ontwikkelde

parameters. Dit vereist integratie van in de tijd verzamelde parameters. We beginnen met uitkomsten in de domeinen cognitie, gedrag, taal en slaap.

Secundair eindpunt 2:

Ontwikkeling van biomarkers uit neurofysiologische analyses, ganganalyses, MRI-metingen, 3D-fotogrammetrie en OCT-gegevens in samenwerking met onderzoekers van de TU Delft die kunnen worden gebruikt om de langetermijnontwikkeling te voorspellen. Dit zal deel uitmaken van het grotere CBL-initiatief om machine learning-algoritmen (zowel klassieke als meer geavanceerde neurale netwerkgebaseerde methoden) te gebruiken om nieuwe biomarkers te identificeren. De multidomein-natuur van de gegevens (OCT, EEG, patiëntverslagen, enz.) zal het mogelijk maken om multimodale typen AI-algoritmen toe te passen, die zullen worden getraind op geïntegreerde informatie uit verschillende meetmodaliteiten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Pediatric Brain Center (PBC) is een samenwerking van medische professionals en onderzoekers in het Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis die betrokken zijn bij de klinische zorg voor en onderzoek naar kinderen met aandoeningen van de hersenen, zenuwen, zintuigen en ledematen. Om de deelname van gezinnen, de kwaliteit van zorg en het faciliteren van onderzoek en proeven te verbeteren, is het Child Brain Lab (CBL) opgericht. Het CBL is ontworpen als een functioneel laboratorium dat gestandaardiseerde follow-up mogelijk maakt in relevante en betekenisvolle domeinen voor het opbouwen van natuurlijke geschiedenis en voor het identificeren van biomarkers voor prognose en behandelingsevaluatie. Het CBL begon in de zomer van 2023 actief patiënten te werven (MEC-2022-0606), waaronder kinderen met ultra-zeldzame aangeboren hersenaandoeningen die worden behandeld door klinici in het NFU-geaccrediteerde

ENCORE-expertisecentrum. In het huidige protocol vragen we goedkeuring om (inter)nationale patiënten ouder dan 18 jaar op te nemen, aangezien deze volwassen cohorte cruciale inzichten biedt in de natuurlijke geschiedenis van deze (ultra) zeldzame aandoeningen en volwassen patiënten in aanmerking komen voor gentherapiebenaderingen. Het ingediende protocol heeft slechts milde aanpassingen aan het oorspronkelijke protocol van het CBL (NL82466.078.22 / MEC-2022-0606).

Een van de patiëntengroepen die momenteel door ENCORE worden geworven voor deelname aan het CBL, bestaat uit kinderen met een neurodevelopmental disorder veroorzaakt door mutaties in intracellulaire calcium-signaleringsgenen. Deze aandoeningen worden gezamenlijk calciumgerelateerde synaptopathieën genoemd, waarbij het CAMK2-syndroom een voorbeeld is. ENCORE heeft uitgebreide expertise in deze specifieke synaptopathie en heeft in 2019 het enige expertisecentrum ter wereld opgericht. In de komende vijf jaar streven onze neurowetenschappers ernaar een gepersonaliseerde ASO-gentherapiebehandeling te ontwikkelen, met een proof-of-principle focus op CAMK2-patiënten met gain-of-function (GOF) mutaties, specifiek gericht op de Pro139Leu en Thr286X varianten. Dit werk wordt gefinancierd door de Nederlandse *Hersenstichting* (nummer subsidieaanvraag: DR-2023-00429) en *Dioraphte* (nummer subsidieaanvraag: 116320) stichtingen en is in nauwe samenwerking met de ouderstichting: CAMK2 therapeutisch netwerk (<https://www.camk2.org>). Parallel hieraan richten wij ons als klinisch team op het identificeren van betrouwbare en haalbare klinische uitkomstmaten om te beoordelen of de ASO*s inderdaad de kwaliteit van leven van patiënten aanzienlijk kunnen verbeteren. Om dit doel te bereiken, maken we gebruik van de CBL-faciliteit. Aangezien CAMK2-synaptopathie een ultra-zeldzame aandoening is, met een nog kleinere subgroep van patiënten met deze specifieke varianten, worden internationale patiënten ook uitgenodigd om het CBL in het Erasmus MC te bezoeken. Onder het Child Brain Lab-protocol (NL82466.078.22) werd toestemming verkregen om kinderen van 0-18 jaar deel te laten nemen aan de studie. In het huidige protocol vragen we goedkeuring om (inter)nationale patiënten ouder dan 18 jaar op te nemen. Aangezien patiënten met CAMK2 GOF-mutaties aan het zeer ernstige einde van het klinische spectrum staan met diepe verstandelijke beperkingen, afhankelijkheid van een rolstoel en geen spraak, worden beoordelingen in lijn met hun ontwikkelingsleeftijd passend geacht. Bovendien toonde ons fundamenteel onderzoeksteam aan dat herstel van CAMK2 in de hersenen bij volwassenen muizen met CAMK2A-afhankelijke NDD geneest, waardoor een leeftijdsgebonden behandelingsvenster niet van toepassing lijkt.

Doel van het onderzoek

Primair

Identificeer een selectie van Child Brain Lab-beoordelingen die kunnen dienen als klinisch relevante en haalbare uitkomstmaten voor een verwachte gentherapie-interventieproef bij kinderen en volwassenen met calciumgerelateerde synaptopathieën.

Verzamel gedetailleerde en gestandaardiseerde natuurlijke geschiedenisgegevens van volwassen patiënten met calciumgerelateerde synaptopathieën. We zullen beginnen met het opnemen van CAMK2-patiënten aan het ernstige einde van het klinische spectrum, aangezien deze de primaire doelgroep zullen zijn voor ziektemodificerende (gen)therapieën.

Secundair

Creëer gedeelde EN ziektespecifieke ontwikkelingscurves bij patiënten met intracellulaire calciumgerelateerde synaptopathieën.

Gebruik geavanceerde data-analyse/statistische technieken en AI om vroege biomarkers te identificeren die helpen bij het voorspellen van de langetermijnontwikkeling bij intracellulaire calciumgerelateerde synaptopathieën.

Onderzoekopzet

Observationele, cross-sectionele studie.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deelname aan het CBL-testcircuit is een tijdsinvestering van in totaal 3 dagen, verlengd met de tijd die nodig is om naar Nederland te reizen. De tests zelf zijn niet-invasief en niet pijnlijk. Vanwege hun onderliggende genetische aandoening met verstandelijke beperking, unieke gedragskenmerken en de afwezigheid van spraak kan deze patiëntengroep echter anders reageren op metingen dan neurotypische individuen. Daarom kan de reis en het bezoek aan het kinderbreinlab als stressvol of angstaanjagend worden ervaren. Om negatieve ervaringen te minimaliseren, kunnen zorgverleners op maat gemaakte begeleiding ontvangen om hun kind voor te bereiden op de bezoeken. Binnen ENCORE (Angelman Syndroom) en door de pilot tests van het kinderbreinlabcircuit is aanzienlijke expertise opgedaan. Bovendien hebben we tot nu toe positieve ervaringen gehad met een vergelijkbare NDD-patiëntengroep (GRIN, n = 15). Tijdens elke meting zal de tester in nauw overleg met de familie evalueren of de volgende meting haalbaar en acceptabel is. We zullen de meting beëindigen als de deelnemer tekenen van angst, stress of bezwaar vertoont.

Patiënten met CAMK2B-p.(Pro139Leu) en CAMK2A-p.(Thr286X) variaties zullen direct profiteren van de resultaten. Aangezien dit een proof-of-concept studie is, kunnen en zullen we onze resultaten en methoden extrapoleren naar andere CAMK2-mutaties en andere synaptopathieën. Bovendien kunnen niet-gentherapie interventieonderzoeken ook profiteren van de studieresultaten. Bijvoorbeeld het aanpassen van alternatieve spraak-taalondersteuning, aanpassing van medicamenteuze behandeling voor symptoomverlichting bij veelvoorkomende gedrags- en slaapproblemen en/of epilepsie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd >18 jaar
- Genetische tests die een pathogene variatie bevestigen (volgens internationale ACMG-criteria) resulterend in een intracellulaire calciumgerelateerde synaptopathie (CAMK2, GRIN, GRIA). Voor de proof-of-concept studie beginnen we met het werven van patiënten met een mutatie in het CAMK2B (Pro139Leu) of CAMK2A (Thr286X-varianten) gen.
- In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven door een biologische ouder en/of wettelijke vertegenwoordiger.

- Zorgverleners zijn voldoende vaardig in het Nederlands, Engels, Frans of Spaans om vragenlijsten in te vullen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat om het testcircuit te begrijpen of te volgen naar goeddunken van de behandelend arts (dit betreft de ouders van de patiënten aangezien allen onbekwaam zijn).
- Patiënten met meer dan 1 genetische diagnose.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2025

Aantal proefpersonen: 25

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2025

Soort: Eerste indiening

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL88035.078.24