

Afname van biomateriaal voor onderzoek naar de ontwikkeling van monogene epilepsies

Gepubliceerd: 11-03-2025 Laatst bijgewerkt: 25-03-2025

We streven ernaar bloedcellen te verzamelen van 40 patiënten met monogene epilepsie, bij voorkeur patiënten met een pathogene variant in SCN1A, deze cellen te herprogrammeren tot iPSC's en deze iPSC's te gebruiken voor differentiatie tot...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57349

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Epilepsie model onderzoek

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

aanvallen, Monogene epilepsie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW,EpilepsieNL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cerebrale organoids, iNeuronen, iPSCs, Monogene epilepsie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste onderzoeksparameter zijn de verschillen in weefselarchitectuur, cel functie en MEA-fenotypen, inclusief basale fenotypen en reacties op anti-epileptische medicatie of andere behandelingen, tussen patiënt en gezonde controle neuronene/neuronale organoïden.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Monogene varianten kunnen worden gevonden bij maximaal 40% van de mensen met een zeldzame en complexe epilepsie. Een aanzienlijk deel van monogene epilepsie omvat pathologie van kanalen, waarbij een pathogene variant kan leiden tot een winst of verlies van functie van voltage- of ligand-gated ionkanalen, wat leidt tot een verscheidenheid aan fenotypen. Een voorbeeld van zo'n monogene epilepsie wordt veroorzaakt door pathogene varianten in SCN1A, wat geassocieerd is met een reeks epileptische stoornissen, waaronder het Dravet-syndroom (DS), gegeneraliseerde epilepsie met koortsstuipen plus (GEFS+) en koortsstuipen (FS). Ongeveer 30% van de epilepsieën is zeer resistent tegen medicijnen, en er is een on vervulde behoefte aan tolerante en effectieve behandelingen die de frequentie van aanvallen verminderen en de kwaliteit van leven verbeteren. Geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's), afgeleid van biomateriaal van patiënten, bieden ons een unieke kans om neurologische ziekten te bestuderen in relevante menselijke celtypen. iPSC's kunnen worden gegenereerd tot modelsystemen van verschillende complexiteit, van zeer eenvoudige culturen met slechts één celtype tot neuronale organoïde structuren die zichzelf kunnen organiseren tot een hersenachtige structuur. Voor epilepsieën weten we momenteel niet hoe relevant de verschillende modelsystemen zijn wat betreft gezichts- en voorspellende validiteit. Daarom is een belangrijke uitdaging bij het gebruik van iPSC-afgeleide modellen voor translationeel doel om

modelsystemen te identificeren die een hoge gezichts- en voorspellende validiteit laten zien, terwijl ze zo eenvoudig, robuust, goedkoop en schaalbaar mogelijk zijn.

Doel van het onderzoek

We streven ernaar bloedcellen te verzamelen van 40 patiënten met monogene epilepsie, bij voorkeur patiënten met een pathogene variant in SCN1A, deze cellen te herprogrammeren tot iPSC's en deze iPSC's te gebruiken voor differentiatie tot neuronen en neuronale organoïden om de relevantie van deze modellen te bestuderen voor toekomstige testen van anti-epileptische medicatie.

Onderzoeksopzet

Laboratoriumonderzoek, waarbij patiëntspecifiek bloed wordt gebruikt voor de generatie van iPSC's en neuronen/neuronale organoïden. Deze modellen zullen worden gekweekt op micro-elektrode-arrays en blootgesteld aan anti-epileptische medicijnen, waaronder cannabidiol, en andere mogelijke precisiebehandelingen, om de relevantie van de modelsystemen te testen.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek zal alleen worden uitgevoerd bij personen met een monogene epilepsie met variabele fenotypen en behandelingrespons, bijvoorbeeld varianten in SCN1A, CDH2, TSC2, RHEB en MTOR. Zeldzame en complexe epilepsieën worden meestal gediagnosticeerd bij individuen die jong zijn en/of verstandelijk gehandicapt. Daarom is het inherent aan de onderzoeksvraag om deelnemers met NDDs op te nemen. De resultaten van dit onderzoek zullen bijdragen aan een toename van kennis en begrip van de onderliggende mechanismen bij epilepsie. Deelnemers zullen worden gevraagd om eenmalig een bloedmonster af te staan ** (2x5 ml voor personen van 4 jaar en ouder, voor kinderen tussen 2 en 4 jaar oud zal dit worden teruggebracht tot 1x 5 ml), wat kan leiden tot pijn op de plaats van de veneuze punctie en/of hematoom. De verzameling van bloedcellen voor de generatie van iPSC's en hun daaropvolgende gebruik voor neuronale celcultuurmodellen brengt geen risico op nadelige gebeurtenissen en/of ongevraagde bevindingen met zich mee, wat duidelijk zal worden gecommuniceerd naar de deelnemers in de wervingsfase. De methoden die worden gebruikt voor de verzameling van patiëntenmateriaal worden geclassificeerd als "procedures met minimaal risico en belasting" volgens de richtlijn "Toetsing van Onderzoek met Minderjarige proefpersonen".

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Geschreven informed consent (IC) om aan dit onderzoek mee te doen

Het hebben van een (waarschijnlijk) pathogene variant in een epilepsie gen, zoals bijvoorbeeld SCN1A, CHD2, TSC2, RHEB, of MTOR, waar eigenschappen en functies van de gecodeerde eiwitten zijn aangetast en leiden tot een epilepsie syndroom

Gebruik van medicatie (waaronder patiënten die wél of niet aanvalsvrij zijn met

medicatie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die niet voldoen aan de inclusie criteria

Personen met epilepsie die niet wordt veroorzaakt door een monogeen variant

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2024
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2025

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL86514.091.24