STXBP1-Encefalopathie: een multilevel cohort-onderzoek naar het klinische, electroencefalografische en cellulaire profiel van STXBP1-E patiënten.

Gepubliceerd: 30-08-2018 Laatst bijgewerkt: 02-05-2025

Het karakteriseren van een cohort van STXBP1-encefalopathie patiënten op een gestandaardiseerde, multi-level wijze, door het 'klinisch profiel' te karakteriseren en EEG metingen te doen. Van een subgroep van de deelnemende patiënten worden...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48953

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
STXBP1-E: een multilevel onderzoek

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening
Epilepsie en verstandelijke beperking; ontwikkelingsachterstand

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Functionele Genoomanalyse, Klinische Genetica
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Encefalopathie, Ontwikkelingsachterstand, STXBP1 mutaties, Verstandelijke beperking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) Het genereren van een database van informatie over symptomen, karakteristieke fenotypes en medische geschiedenis van patiënten met een STXBP1-mutatie. Het doel is de vraag te beantwoorden, of er een correlatie is tussen genotype (specifieke mutatie in het STXBP1-gen) en fenotype (bepaalde symptomen, progressie, slagen van bepaalde behandelingsstrategieën).

2) Het gestandaardiseerd meten van hersenactiviteit middels EEG. Hierbij is het doel te onderzoeken, of er EEG kenmerken zijn ('biomarkers') bij STXBP1-patiënten. Dit wordt op exploratieve wijze onderzocht, waarnaast specifiek de excitatie/inhibitie-balans gekwantificeerd wordt met als doel te onderzoeken of een imbalans geobserveerd wordt in STXBP1-E patiënten.

3) Een in vitro cellulair model van STXBP1-encefalopathie zal worden gegenereerd om te bestuderen of STXBP1-mutaties in patiëntencellen effect hebben op eiwitstabiliteit wat zou wijzen op haploinsufficiency als gevolg van de mutatie. Tevens worden cellulaire en moleculaire technieken gebruikt om verdere consequenties van STXBP1-mutaties te meten, waarbij ook de balans tussen excitatie en inhibitie op cellulair niveau gemeten wordt.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

STXBP1-encephalopathie is een relatief zeldzame aandoening, waarbij patiënten een (ernstige tot zeer ernstige) ontwikkelingsachterstand hebben, een verstandelijke beperking, en in de meeste gevallen epileptische aanvallen die zich vaak al op zeer jonge leeftijd manifesteren. De hypothese is dat STXBP1-E mutaties haploinsufficiency van het eiwit STXBP1/MUNC18-1 veroorzaken. MUNC18-1 is een essentieel eiwit voor neurotransmissie tussen hersencellen in het brein. Eén hypothese is dat haploinsufficiency een verstoring kan veroorzaken in de balans tussen excitatie en inhibitie in het brein. Eerder onderzoek in onze onderzoeksgroep gaf indicatie dat er een verschillend effect is op excitatoire en inhibitoire neuronen welke slechts de helft van de 'normale' hoeveelheid MUNC18-1 eiwit hebben. Echter, of er een imbalans is tussen excitatie en inhibitie in het brein van patiënten is nog niet duidelijk.

Tot dusver richten de meeste wetenschappelijke studies zich op één of enkele patiënten. Het doel van deze studie is om van een groter cohort STXBP1-E patiënten een gestandaardiseerde karakterisatie te maken van het *klinisch profiel*, gecombineerd met EEG-metingen om de excitatie/inhibitie-balans te meten. Voorts wordt een in vitro celmodel gegenereerd van STXBP1-E, met de genetische achtergrond van patiënten. Dit model kan vervolgens gebruikt worden om de cellulaire en moleculaire effecten van STXBP1 mutaties te meten en in de toekomst zou dit model tevens gebruikt kunnen worden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingsstrategieën.

Doel van het onderzoek

Het karakteriseren van een cohort van STXBP1-encefalopathie patiënten op een gestandaardiseerde, multi-level wijze, door het 'klinisch profiel' te karakteriseren en EEG metingen te doen. Van een subgroep van de deelnemende patiënten worden met iPSC-geïnduceerde neuronen een in vitro model van STXBP1-E gemaakt, teneinde de moleculaire/cellulaire consequenties van STXBP1-mutaties te meten.

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van medisch dossier onderzoek, interviews/lichamelijk/neurologisch onderzoek en EEG metingen is verwaarloosbaar. Het is mogelijk dat een toevalsbevinding gedaan wordt. In dat geval wordt de behandelend arts geïnformeerd.
De afname van een huidbiopt brengt een klein risico met zich mee op bloeding of irritatie. De procedure wordt uitgevoerd door een daartoe bevoegd clinicus en een plaatselijke verdoving zal worden gebruikt om het ongemak voor de patiënt te minimaliseren. Het is mogelijk om deel te nemen aan de studie, zonder een huidbiopt af te staan, aangezien biopt slechts van een subgroep van patiënten zal worden afgenomen.

De totale duur van de onderzoeken beslaat één dag, met daaropvolgend nogmaals één dag tijdens de 'follow-up' die plaatsvindt binnen 5 jaar na aanvang van de studie. Tijdens de Onderzoeksdag wordt ook mogelijkheid geboden tot ontmoeten van patiënten(families) en onderzoekers betrokken bij STXBP1-onderzoek; indien gewenst kunnen de onderzoeken ook apart (met een kortere totale tijdsinvestering) uitgevoerd worden.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Boelelaan 1085
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Boelelaan 1085
Amsterdam 1081 HV
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Vastgestelde mutatie in het STXBP1-gen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een taalbarriere die wellicht een probleem vormt voor de informed consent procedure.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-10-2018
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO Datum:	30-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL66152.029.18