

Update over aankomende medicijnstudies

Zoals velen van u gehoord zullen hebben, zullen er op korte termijn een aantal verschillende wetenschappelijke studies starten waaraan kinderen met het Angelman syndroom kunnen deelnemen. In deze studies (in het Engels 'clinical trials') wordt het effect van nieuwe medicatie onderzocht. Graag willen we u hierbij een update geven over deze spannende ontwikkelingen.

NEPTUNE studie: Dit is een wereldwijde studie van OVID naar het effect van het medicijn gabaxadol (OVID101) bij kinderen met Angelman syndroom tussen de 4 en 12 jaar. Dit medicijn werkt op het GABA systeem in de hersenen. Dit zou een positief effect kunnen hebben op het algemeen functioneren. Het medicijn is op een muismodel van AS getest in het lab van ENCORE (Elgersma) en de resultaten zagen er bemoedigend uit. Daarom hebben we besloten mee te doen met deze studie. Er kunnen kinderen van het AS expertise centrum meedoen totdat de studie vol is, de verwachting is dat dat in de eerste helft van 2020 zo zal zijn. Uw kind wordt door loting ingedeeld in de behandel- of controlegroep. Deze studie duurt 12 weken waarin een aantal bezoeken aan het expertise centrum nodig zijn. Als het medicijn een positief effect heeft, kan de deelnemer ook daarna nog doorgaan met het medicijn.

Als u meer informatie wilt ontvangen over de NEPTUNE studie, kun u mailen naar angelman@erasmusmc.nl

Zie ook <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04106557?term=neptune&draw=2&rank=7>

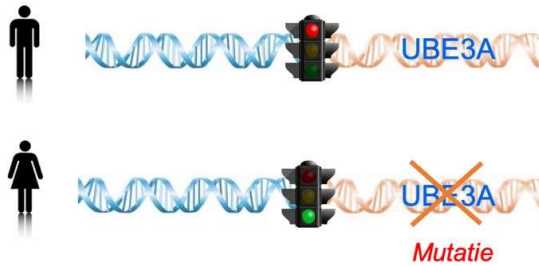
NEUREN studie: Neuren Pharmaceuticals heeft een medicijn (NNZ-2591) ontwikkeld dat mogelijk zou kunnen helpen bij een aantal syndromen die gepaard gaan met autisme. Dit medicijn is ook getest op een muismodel met het Angelman syndroom. Het bedrijf zegt positieve resultaten verkregen te hebben in deze muizen, maar deze data zijn (nog) niet gepubliceerd. Het bedrijf wilde het medicijn niet laten testen in het laboratorium van ENCORE. Omdat we in het verleden gezien hebben dat het testen van medicijnen in andere labs niet altijd voldoet aan onze eigen maatstaven, hebben we besloten niet te participeren in klinische trials met NNZ-2591, en wachten we de eerste resultaten af.

Genetische studies met anti-sense oligonucleotiden (ASO's)

Zeer veelbelovend zijn de komende studies met ASO's (ook wel AONs genoemd). Dit zijn zeer kleine stukjes DNA waarmee genen 'aan' of 'uit' kunnen worden gezet. Dit is dus weliswaar een genetische therapie, maar niet een klassieke 'gentherapie' omdat het DNA van de patiënt niet veranderd wordt. Dus als de behandeling gestaakt wordt zullen de effecten weer verdwijnen. Zoals u zult begrijpen, moet een ASO altijd specifiek ontwikkeld worden voor een specifieke aandoening. Bij kinderen met Angelman zijn ASO's gericht op het aanzetten van het UBE3A gen op het vaderlijke chromosoom 15. Dit gen is normaal gesproken niet actief, maar zou na activatie door de ASO het genetische defect bij Angelman grotendeels kunnen compenseren (zie bijgaande figuur).

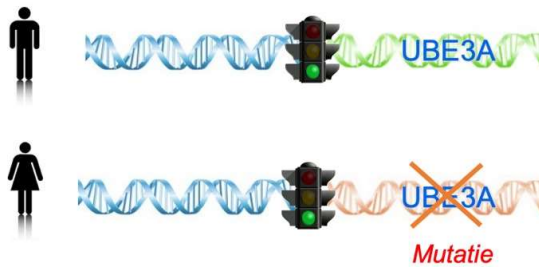
Angelman patient voor behandeling:

Het UBE3A gen dat geërfd is via de vader is niet actief. Het UBE3A gen dat geërfd is via de moeder is actief maar werkt niet vanwege de mutatie (of 'deletie').



Angelman patient na ASO behandeling:

Het UBE3A gen dat geërfd is via de vader is geactiveerd, en neemt de functie over van het gemuteerde UBE3A gen.



Studies met ASO's hebben op meerdere fronten een aantal bijzonderheden:

- 1) Om de ASO in de hersenen te krijgen moet het gegeven worden via een ruggenprik. Bij kinderen gebeurt dat vanzelfsprekend onder narcose. We hebben hier bij andere aandoeningen goede ervaring mee.
- 2) Een ASO werkt voor een bepaalde periode, wat betekent dat de behandeling na bepaalde tijd herhaald moet worden.
- 3) Omdat het activeren van het UBE3A gen in gezonde vrijwilligers ongewenst is, zijn de ASO's alleen getest op proefdieren. Daarom wordt er in de aankomende studies met AS patiënten eerst naar veiligheid gekeken. Als de ASO's veilig blijken te zijn, zullen vervolgstudies zich richten op (de mate van) het klinische effect.

Er zijn nu 3 bedrijven die een ASO voor Angelman syndroom op de markt willen brengen. Dit zijn Roche, Ionis en GeneTx. De eerste twee bedrijven zijn bekende farmaceutische bedrijven met veel ervaring op dit gebied. Het laatste bedrijf is een nieuw bedrijf, deels gesubsidieerd door FAST. Zij maken allemaal een eigen ASO, die enigszins van elkaar verschillen. Het is waarschijnlijk dat deze verschillen ook verschillen kunnen geven in de effectiviteit en bijwerkingen van de ASO. Dit zal duidelijk gaan worden in de klinische studies. Vanuit het expertise centrum zijn we nauw betrokken geweest bij de ontwikkeling van de ASO van Roche. We zijn nu met hen in gesprek over een trial in het AS expertise centrum van ENCORE. Ook gaan we in gesprek met Ionis. Details kunnen en mogen we nu nog niet geven, maar we houden u vanzelfsprekend op de hoogte van deze spannende ontwikkelingen.

Mocht u hier vragen over hebben, kunt u mailen naar angelman@erasmusmc.nl