

BRAINmodel-project: hersencellen voor onderzoek naar kinderen met zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen

Onderzoekers gebruiken stamcellen voor het nabootsen van de werking van de hersenen bij kinderen met aangeboren ontwikkelingsstoornissen. Stamcellen worden gemaakt van lichaamscellen, bijvoorbeeld van bloed. In het BRAINmodel-project wordt deze innovatieve stamceltechnologie toegepast. Maar hoe gaan we ethisch om met deze technologie? Wat is in het belang voor het kind? Voor het BRAINmodel-project interviewen wij ouders over hun wensen en behoeften.

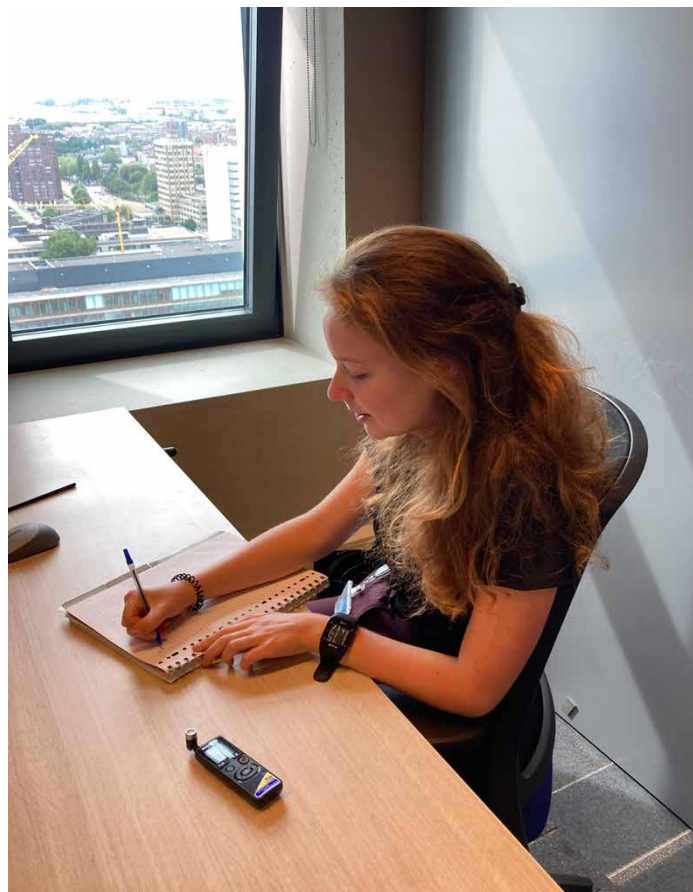
Geschreven door Sietske van Till

Sietske van Till interviewt ouders over de impact van de aangeboren ontwikkelingsstoornis van hun kinderen op hun leven.

Begin 2022 is het BRAINmodel-project van start gegaan. Met dit project onderzoeken we zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen als gevolg van veranderingen in het DNA. Deze DNA-veranderingen verstoren de communicatie tussen hersencellen, en dat zou de oorzaak kunnen zijn van het achterblijven van deze kinderen in bijvoorbeeld taalvaardigheid en gedrag. Nieuwe kennis over het ontstaan van deze aangeboren ontwikkelingsstoornissen kan helpen bij het ontdekken van nieuwe behandelmogelijkheden voor deze kinderen. Het BRAINmodel-project is een samenwerkingsverband van verschillende Nederlandse universiteiten en academische ziekenhuizen.

Ontwikkelingsstoornissen

Het BRAINmodel-project richt zich op twee typen ontwikkelingsstoornissen: zogenaamde 'SNAREopathiën' (die wor-



den veroorzaakt door varianten onder andere in de genen STXBP1, SYT1, SNAP25 en RIMS1) en 'Chromatinopathiën' (zoals het Kleefstra-syndroom en het Kabuki-syndroom). Kinderen met deze zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen kunnen symptomen hebben zoals een verstandelijke beperking, epilepsie, autismespectrumstoornis, en beperkingen in taal en spraak. De symptomen variëren in ernst en geven een divers beeld bij kinderen; elk kind is anders. Omdat deze ontwikkelingsstoornissen zeer zeldzaam zijn, kan het lang duren voordat kinderen een diagnose krijgen en de juiste zorg wordt aangeboden. De afgelopen jaren is geprobeerd om sneller een diagnose te stellen bij kinderen met een aangeboren ontwikkelingsstoornis. Daarnaast is er gewerkt aan het opzetten van gecentraliseerde zorg voor deze kinderen. Zo is er het Radboudumc Expertisecentrum aangeboren ontwikkelingsstoornissen en het



In het laboratorium onderzoeken ze de prikkelbalans in de hersenen door van stamcellen hersencelmodellen te maken.

N=You Kenniscentrum voor ontwikkelingsstoornissen van het Amsterdam UMC. Op dit moment zijn de behandel mogelijkheden echter nog beperkt.

Onderzoek met hersencelmodellen

Een belemmerende factor bij het wetenschappelijk onderzoek naar deze aandoeningen is dat er geen hersenweefsel kan worden afgenomen bij kinderen. In het BRAINmodel-project worden stamcelmodellen gemaakt waarmee de communicatie in de hersenen kan worden nagebootst. Bij kinderen met zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen is vaak sprake van een verstoorde prikkelbalans in de hersenen: overprikkeling of onderprikkeling. In het BRAINmodel-project wordt de prikkelbalans met behulp van stamcellen in het laboratorium onderzocht. Deze stamcellen kunnen worden gemaakt van gewone lichaamscellen, zoals bloedcellen, van het kind, en kunnen vervolgens in het laboratorium worden doorontwikkeld tot hersencellen. Door deze hersencellen te bestuderen hopen de onderzoekers beter te begrijpen waarom kinderen met het Kleefstra-syndroom of STXBP1-mutaties symptomen ontwikkelen.

Met behulp van deze hersencelmodellen kan worden getest of medicijnen een positief effect hebben op de prikkelbalans in de hersenen. Vaak zal het gaan om bestaande medicijnen, die reeds beschikbaar zijn voor andere aandoeningen, maar nog niet bij kinderen met deze zeldzame ontwikkelingsstoornissen zijn getest. Zo kunnen deze hersencelmodellen

in de toekomst mogelijk worden gebruikt om te zoeken naar gepersonaliseerde behandelingen voor kinderen met zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen. Zover is het echter nog lang niet.

Multidisciplinaire samenwerking

Het ontwikkelen van deze nieuwe benadering vraagt een multidisciplinaire aanpak tussen artsen en onderzoekers van de VU, het Amsterdam UMC, het Radboudumc, de Universiteit Twente en het Erasmus MC. Daarnaast wordt er samengewerkt met landelijke en internationale belangenverenigingen zoals ZeldSamen, IDefine, STXBP1 Foundation, Balans, Kabuki Syndrome Foundation en de VSOP. Zij hebben een belangrijke adviserende rol vanuit het perspectief van ouders en kinderen.

Eerste fase: interviews met ouders

In de afgelopen jaren heeft stamceltechnologie een grote ontwikkeling doorgemaakt, waardoor we de oorzaken en gevolgen van zeldzame aangeboren ontwikkelingsstoornissen nu beter kunnen begrijpen. Het is belangrijk dat onderzoekers deze technologie op een verantwoorde manier toepassen, zodat kinderen en ouders baat hebben bij de uitkomsten en hun belangen worden beschermd. In het BRAINmodel-project besteden we aandacht aan hoe we ethisch omgaan met deze nieuwe technieken. Dit jaar zijn Sietske van Till en Dr. Eline Bunnik vanuit het Erasmus MC gestart met een interviewstudie onder ouders van kinderen



Voor onderzoek maken ze de werking van hersencellen na in een petrischaaltje.

en jongeren tussen de vijf en vijftig jaar met het Kleefstra-syndroom of een STXBP1-mutatie, om meer inzicht te krijgen in de ervaringen en perspectieven van ouders.

In de interviews vragen we naar de impact die aangeboren ontwikkelingsstoornissen hebben op de levens van kinderen en hun ouders. Waar liggen de zorgen en behoeften van de ouders? Welke symptomen ervaren zij en hun kinderen als het meest belastend? Waar zouden zij het meest mee zijn geholpen? En: wat vinden ouders van het gebruik van stamcellen in medisch-wetenschappelijk onderzoek? Wat verwachten zij van mogelijke nieuwe behandelingen? Juist omdat alle kinderen uniek zijn, kunnen de ervaringen en perspectieven van ouders van elkaar verschillen. In het BRAINmodel-project willen wij weten wat ouders belangrijk vinden, zodat we ervoor kunnen zorgen dat het project optimaal tegemoetkomt aan hun wensen.

De nieuwe inzichten in de perspectieven van ouders nemen we mee in het aankomende klinische onderzoek binnen het BRAINmodel-project en in de communicatie met de ouders. Ook zijn de uitkomsten relevant voor andere onderzoeksgroepen in de toekomst.

Hoe kun je meedoen aan de interviews?

Het grootste deel van de interviews is inmiddels afgenomen. Wij bedanken de ouders die hebben deelgenomen. Zonder hun bereidwilligheid en vertrouwen zou ons onderzoek niet

mogelijk zijn. De resultaten van het onderzoek zullen wij delen via het magazine *ZeldSamen*.

Tot midden december 2022 nemen wij nog interviews af van ouders van kinderen of jongeren met het Kleefstra-syndroom of een STXBP1-mutatie. Wilt u deelnemen aan de interviewstudie, mailt u dan naar Sietske van Till: s.vantill@erasmusmc.nl.

Meer informatie over het BRAINmodel-project of het klinische onderzoek vindt u op <https://brainmodel.nl/>. Heeft u vragen? Mail ze naar brainmodel.gen@radboudumc.nl.

Tweede fase: klinisch onderzoek

In 2023 zal het klinisch onderzoek van start gaan, waaraan kinderen met SNAREopathiën en Chromatinopathiën tussen de vijf en achttien jaar deelnemen. Bij de deelnemende kinderen worden medische gegevens verzameld en metingen gedaan om de symptomen van de kinderen beter in kaart te brengen en, waar mogelijk, aan elkaar te relateren. Dit gaat bijvoorbeeld om gedrag, groei, IQ, lichamelijke klachten, hersenactiviteit zoals gemeten op een hersenfilmpje en de stofwisseling, waarvoor wat bloed wordt afgenomen. Van een geselecteerde groep kinderen zullen in een later stadium ook hersencelmodellen worden gemaakt. In latere edities van het magazine *ZeldSamen* zullen wij meer uitleg geven over het klinische onderzoek en u op de hoogte houden van de voortgang.