

Samenvatting GNAO1 Conferentie Boston 27/28 juni jl.

Klinische aspecten van GNAO1:

De conferentie belichtte verschillende klinische symptomen van GNAO1, waaronder epilepsie (ontwikkelingsepileptische encefalopathie, DEE¹), vroege neurologische ontwikkelingsstoornis en latere symptomen. Er werd opgemerkt dat er geen specifiek afwijkend EEG- patroon (elektrische activiteit in de hersenen) is in GNAO1 patiënten en dat er een gebrek is aan medicatie die de ziekte echt beïnvloed, waarbij behandelingen algemene anti-epileptica zijn. Er zijn gemengde ervaringen met het ketogeen dieet en CBD-olie. Een fenotype (klinisch beeld)-onderzoek naar epilepsie vindt plaats aan de Universiteit van Virginia en patiënten en zorgverleners kunnen in contact komen met [kensun@uvahealth.org].

Natuurhistorische studies:

Een natuurhistorisch onderzoek is een soort onderzoek waarbij men kijkt hoe een ziekte zich van nature in de loop van de tijd ontwikkelt. Dit soort studies zijn belangrijk voor zeldzame ziektes omdat hiermee ook alle uitingsvormen en symptomen worden verzameld. Updates van lopende natuurhistorische studies uitgevoerd aan de Universiteit van Washington en Europese onderzoekers werden gepresenteerd. Deze studies hebben onder meer tot doel betere klinische schalen te ontwikkelen en nieuwe biomarkers voor GNAO1 te identificeren. De variabiliteit in motorische handicaps en bewegingsstoornissen was een belangrijk aandachtspunt, waarbij nieuwe methoden zoals het gebruik van versnellingsmeters voor het kwantificeren van bewegingen werden besproken.

Afgelopen jaar is met een subsidie van de EU een grote Europese natuurhistorische studie gestart. Hier doen artsen, onderzoekers en patiëntenverenigingen uit 10 landen aan mee. Het doel van de studie is om klinische schalen te gebruiken en betere te ontwikkelen. Stichting GNAO1 NL en het onderzoeksteam uit het Amsterdam UMC maken deel uit van dit project. Larissa Heideman besprak het onderdeel van het onderzoek dat zij samen met Dr. Van de Pol doet, waarbij zij de dystonie bij kinderen met GNAO1 d.m.v. het plaatsen van sensoren thuis onderzoeken.

Therapeutische benaderingen:

De conferentie besprak de ontwikkeling van Anti-Sense Oligonucleotide (ASO) therapie voor GNAO1 (therapie gericht op het omlaag brengen van het mutante GNAO1 eiwit door het remmen van boodschapper RNA, dat de vertaling van gen naar eiwit verzorgt). Ook de eerste resultaten van het gebruik van zinktherapie bij een GNAO1 patiënt met bewegingsstoornissen werden vermeld. Daarnaast werd er gesproken over gentherapiebenaderingen om het ziekteveroorzakende gen te modificeren (met behulp van CRISPR-Cas9) of extra hoge niveaus van het normale eiwit aan te laten maken in de zenuwcellen (dmv AAV9 vectoren).

Moleculaire inzichten:

Inzichten in de moleculaire mechanismen van GNAO1 werden gedeeld door verschillende onderzoekers die gebruik maken van verschillende modelsystemen. Harald Mikkers van het LUMC besprak het effect dat zij zien in de zenuwcellen die zij hebben gemaakt met behulp van

¹ DEE staat voor developmental and epileptic encephalopathy. Het woord developmental geeft aan dat kinderen met deze aandoening zich als gevolg van de epilepsie veel minder goed kunnen ontwikkelen.

de stamcellen die o.a. werden ontwikkeld vanuit afgenomen huidcellen van GNAO1 patiënten. Het LUMC bekijkt o.a. de effecten van stoornisvarianten (de verschillende mutatievormen) op iPSC-afgeleide neurale cellen, de rol van het GNAO1-eiwit bij signalering (doorgifte van signalen tussen cellen) en de categorisering van GNAO1-mutaties op basis van hun impact op de eiwitfunctie.

Patiëntgerichte discussies:

De conferentie omvatte ook discussies over het gebruik van technologie voor communicatie, het belang van inclusief onderwijs en de persoonlijke ervaringen van individuen en gezinnen die getroffen zijn door GNAO1.

De conferentie weerspiegelde de veelzijdige benaderingen die wereldwijd worden ondernomen om de ziekte beter te begrijpen en GNAO1 patiënten beter te kunnen behandelen.