

Beste leden van de stichting “De Negende van”,

Maandag 1 maart is de eerste stap van ons onderzoek naar een nieuwe behandeling (genetische pleister) voor DFNA9 gepubliceerd in een wetenschappelijk vakblad. Aansluitend hebben we op 3 maart een persbericht gepubliceerd om onze bevindingen met een breed publiek te delen. Het persbericht is door veel verschillende media opgepikt. We hebben in het originele persbericht getracht de bevinding in het juiste perspectief te plaatsen, maar zien dat verschillende media op basis van journalistieke vrijheid die nuance wat hebben laten varen. Wij betreuren dit omdat in die stukken onvoldoende duidelijk is in welke fase van het onderzoek we nu zitten. Vandaar dat dit bericht opgesteld is en we enkele vragen die gesteld zijn beantwoorden.

Iedereen heeft twee kopieën van het DFNA9 gen, en erft er één van vader en één van moeder. DFNA9 kent een zogenaamd dominant overervingspatroon, wat betekent dat een mutatie in slechts één van de twee kopieën al tot DFNA9. Het gepubliceerde onderzoek beschrijft de allereerste fase van de ontwikkeling van de genetische pleister voor één specifieke mutatie in het DFNA9 gen. Het betreft de ontwikkeling van de genetische pleister, een zogenaamd antisense oligonucleotide (ook wel AON genoemd). De door ons ontwikkelde AON is in staat om de vertaling van het DFNA9 gen met de c.151C>T (P51S, Pro51Ser) mutatie af te schermen. Hierdoor wordt alleen de gezonde kopie van het DFNA9 gen nog vertaald, en hopen we progressie van gehoorverlies en evenwicht te remmen of te stoppen. In het gepubliceerde onderzoek hebben we gebruik gemaakt van gekweekte cellen om aan te tonen dat de genetische pleister in staat is de vertaling van het gemuteerde DFNA9 gen te remmen. We proberen nu via verschillende bronnen financiering te verwerven voor vervolgstudies. Deze studies zijn noodzakelijk om aan te tonen dat de genetische pleister daadwerkelijk in staat is de symptomen van DFNA9 te voorkomen, of de progressie te remmen. En natuurlijk dat de genetische pleister veilig is om in studieverband te gaan testen bij mensen.

We krijgen via verschillende routes vragen van onder andere patiënten met DFNA9, familieleden, en mensen die zich afvragen of ze DFNA9 hebben. “De Negende Van” heeft vragen verzameld welke we zo goed mogelijk proberen te beantwoorden.

**a) Op welke termijn kan de genetische pleister bij mensen met DFNA9 worden toegepast?**

Wij verwachten dat het aanvullende onderzoek naar de genetische pleister nog 5-10 jaar nodig heeft om bij mensen te kunnen toepassen. Het is belangrijk te realiseren dat bij dit soort onderzoek nog vele vragen beantwoord moeten worden en dat de termijn dus ook onzeker is. De voortgang van het onderzoek is daarnaast ook afhankelijk van de beschikbaarheid van financiering. Indien de doorontwikkeling succesvol verloopt, kunnen aansluitend op kleine schaal klinische studies bij mensen gedaan worden. Afhankelijk van de resultaten van die studies zou daarna de genetische pleister als medicijn geregistreerd kunnen worden voor gebruik bij mensen met DFNA9.

**b) Wat is de genetische pleister nu precies?**

De genetische pleister is geen echte pleister, maar een zogenaamde antisense oligonucleotide (vaak afgekort tot AON). Deze AONs bestaan uit ongeveer 20 DNA- en RNA-bouwstenen. De AONs gebruiken we om de informatie van de gemuteerde kopie van het DFNA9 gen af te plakken. Het gezonde DFNA9 gen bevat informatie om eiwitten te maken die een belangrijke rol spelen in het slakkenhuis. Omdat we van elk gen twee kopieën hebben (één van vader en één van moeder), zorgt de pleister er voor dat alleen de normale kopie zijn werk kan doen en hopen we het ontstaan van gehoorverlies tegen te gaan of de progressie van het gehoorverlies en de evenwichtsklachten te remmen of te stoppen. Het voordeel van deze techniek is dat het niet aangrijpt op het DNA zelf en dat het de erfelijke informatie in ons DNA intact laat. Een nadeel van deze techniek kan zijn dat de behandeling mogelijk herhaald moet worden over de tijd en dat we ook moeten uitzoeken hoe we het medicijn veilig in het slakkenhuis kunnen krijgen.

**c) Moet ik mijzelf, of mijn kinderen nu op DFNA9 laten testen?**

De keuze om uzelf (zeker als u nog geen klachten heeft) op DFNA9 te laten testen, is heel persoonlijk, en kent voor iedereen andere afwegingen. Gezien de hierboven genoemde tijdslijn van 5-10 jaar aan verder onderzoek, zijn de resultaten van ons onderzoek geen acute reden om diagnostiek naar DFNA9 te laten verrichten. Bij DFNA9 beginnen de meeste klachten zo rond het 40<sup>ste</sup> levensjaar (met uitschieters naar ouder en jonger). Dit betekent dan ook dat we het testen van DFNA9 op kinderleeftijd op dit moment afraden. Volwassenen die nog geen klachten hebben, kunnen echter meer weloverwogen de keus maken of ze willen weten of ze DFNA9 hebben of niet. Omdat we verwachten dat de genetische pleister waarschijnlijk het grootste effect heeft indien de behandelingen in een vroeg stadium van DFNA9 gestart worden, kan op termijn tijdig testen wel meerwaarde hebben. Als u nu twijfelt om uzelf te laten testen, aarzel dan niet om de afwegingen te bespreken met uw huisarts of KNO-arts. Deze genetische diagnostiek kan door ieder universitair ziekenhuis uitgevoerd worden. Uw huisarts kan (in Nederland) hiervoor een verwijzing maken. Als u in het geheel geen klachten van gehoorverlies of evenwichtsproblemen heeft, zal uw verwijzing gericht moeten zijn aan een klinisch geneticus. Het is belangrijk te realiseren dat dit geen wetenschappelijk onderzoek is maar onder patiëntenzorg valt en dat u dan dus als patiënt in het ziekenhuis gezien wordt. Dit kan dan ook ten laste komen van uw eigen risico.

**d) Werkt de behandeling ook bij mensen die al doof zijn? Of heftige evenwichtsklachten hebben?**

We zullen eerst verder moeten onderzoeken hoe en bij welke ernst van gehoorverlies en/of evenwichtsproblemen de pleister werkzaam is. Bij patiënten met ernstige symptomen van DFNA9 is het binnenoer zwaar beschadigd. We verwachten helaas niet dat de genetische pleister in staat zal zijn deze schade aan het binnenoer te herstellen. Hiervoor blijft een cochleair implantaat natuurlijk een goed (maar niet perfect) alternatief.

**e) Kan ik me al ergens aanmelden als proefpersoon?**

Wij verwachten dat het aanvullende onderzoek naar de genetische pleister nog 5-10 jaar in beslag kan nemen, en de nodige onzekerheid met zich meebrengt. Wanneer deze studies succesvol afgerond zijn, zullen de eerste klinische studies bij DFNA9 patiënten opgestart kunnen worden. Bij dit soort studies worden altijd zorgvuldige selectieprocedures gebruikt en is deelname altijd op vrijwillige basis. Nu aanmelden voor deze studies is nog te vroeg dag.

We hebben een paar jaren geleden een lijst opgesteld van personen die mee willen doen aan ons onderzoek. Dit ging dan bijvoorbeeld om het doneren van DNA (bloedafname) of cellen (door middel van een huidbiopt), of deelname aan een natuurlijk beloopstudie. Hoewel we op dit moment geen beroep op mensen van deze lijst hoeven te doen, kunt u zich nog altijd aanmelden voor deze lijst via onze postbus ([dfna9.kno@radboudumc.nl](mailto:dfna9.kno@radboudumc.nl)).

[Deze lijst is geen wachtlijst voor toekomstige studies met de genetische pleister of eventuele andere nieuwe behandelingen.](#)

We hopen u hiermee voldoende geïnformeerd te hebben. Eventueel aanvullende vragen over ons onderzoek kunt u mailen aan onze postbus [dfna9.kno@radboudumc.nl](mailto:dfna9.kno@radboudumc.nl). Verdere vragen omtrent de afweging om genetisch onderzoek te laten verrichten adviseren we te bespreken met uw huisarts of KNO-arts.

Hartelijke groeten,

Erik de Vrieze, Ronald Pennings en Erwin van Wijk.

Afdeling KNO, Radboudumc, Nijmegen