

Biochemische karakterisering van TSC1 en TSC2 varianten gevonden bij patiënten met tubereuze sclerose complex

Gepubliceerd: 05-07-2007 Laatste bijgewerkt: 17-08-2024

Onderscheid tussen pathogene, niet-truncerende TSC1 en TSC2 mutaties en niet-pathogene veranderingen kan worden gemaakt door het bestuderen van hun invloed op de activiteit van het TSC1-TSC2 eiwitcomplex en op de expressie en splicing van de TSC1 en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31326

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Karakterisering van TSC1 en TSC2 varianten

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

tubereuze sclerose complex; ziekte van Bourneville

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Congressionally-Directed Medical Research Program;US Army

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ongeclassificeerde varianten, TSC1, TSC2, tubereuze sclerose complex

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ongeclassificeerde TSC1 en TSC2 varianten die in patienten met tubereuze sclerose complex geïdentificeerd zijn zullen worden onderzocht. Eindpunt van de studie is als de varianten als pathogeen of niet pathogeen geclassificeerd kunnen worden.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Na identificatie van TSC1 en TSC2, de genen die bij individuen met tubereuze sclerose complex (TSC) gemuteerd zijn, hebben we aangetoond dat de TSC1 en TSC2 genprodukten samen een eiwitcomplex vormen. We hebben dit complex gekarakteriseerd, en we hebben aangetoond dat gen mutaties het complex kunnen ontwrichten. Daarnaast hebben we mutatie analyse uitgevoerd op een TSC populatie van >650 indexpatienten.

Bij de meerderheid van die patienten hebben we de pathogene, voor de ziekte verantwoordelijke, mutatie geïdentificeerd, maar in >50 gevallen was het onmogelijk om op basis van de beschikbare genetische data te beslissen of een mutatie al dan niet pathogeen zou zijn. Deze veranderingen noemen we "ongeclassificeerde varianten".

Na de identificatie van de rol van het TSC1-TSC2 eiwitcomplex in het signaaloverdrachtsproces door mTOR, en de activerende rol van het complex ten opzichte van de kleine GTPase rheb, hebben we het effect van verschillende ongeclassificeerde TSC1 en TSC2 varianten op het TSC1-TSC2 eiwitcomplex bestudeerd. Dit heeft het potentieel van de moleculaire diagnostiek van TSC uitgebreid.

Doel van het onderzoek

Onderscheid tussen pathogene, niet-truncerende TSC1 en TSC2 mutaties en niet-pathogene veranderingen kan worden gemaakt door het bestuderen van hun invloed op de activiteit van het TSC1-TSC2 eiwitcomplex en op de expressie en splicing van de TSC1 en TSC2 mRNAs. Functionele karakterisatie van deze "ongeclassificeerde varianten" zal de huidige diagnostische tests complementeren. Verbeterde klinische zorg en counselling voor tubereuze sclerose patienten en hun families zullen dan mogelijk zijn. Onze hypothese is dat een specifieke klasse van TSC1 en TSC2 mutaties met een mild TSC fenotype geassocieerd zal worden. Karakterisering van meerdere TSC1 en TSC2 varianten zal eveneens inzicht geven in de structurele en katalytische domeinen van het TSC1-TSC2 eiwitcomplex.

Onderzoeksopzet

Observatie studie

Inschatting van belasting en risico

Iedere deelnemer heeft een bloedmonster voor de isolatie van genomische DNA gegeven als onderdeel van de normale genetische consultatie. TSC1 en TSC2 mutatie screening word uitgevoerd in de Sectie DNA Diagnostiek van de afdeling klinische genetica bij het Erasmus MC. Deze screening is geen onderdeel van het onderzoeksproject/protocol. Van ongeveer 20 patienten met een mogelijke mutatie die de splicing of expressie van de TSC1 of TSC2 genen zou kunnen beïnvloeden, zal een huidbiopt worden gevraagd. De afnamen van een huidbiopt (3 mm) is een kleine chirurgische ingreep die na lokale verdoving nauwelijks pijn veroorzaakt en slechts een klein litteken achterlaat.

De studie is niet therapeutisch. Het voordeel van de studie is dat de patienten en hun families betere informatie en duidelijkheid over hun TSC1 en TSC2 mutatiestatus zullen kunnen krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
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)

Individueen met tubereuze sclerose complex die mogelijk splice site mutaties hebben, zullen gevraagd worden om een huidbiopt te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Individueen met tubereuze sclerose complex waar de reguliere genetische/DNA diagnostiek de pathogene mutatie al geïdentificeerd heeft

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-07-2008

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

CCMO

ID

NL16537.078.07