

De genetica van autoimmuun ziekten

Gepubliceerd: 26-02-2008 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Het onderzoek streeft ernaar een grote groep homogene AIZ patiënten te verzamelen, zodanig dat een krachtige associatie studie naar genetische risicofactoren kan worden verricht. De factoren kunnen worden gedeeld door verschillende AIZ, of specifiek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31645

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De genetica van autoimmuun ziekten

Aandoening

- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

autoimmuun ziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autoimmuniteit, genetica, koppelingsonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Genotypes van DNA merkers.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is geen orgaan in het lichaam, of er bestaan een reeks Auto Immun Ziekten (AIZ) tegen dat orgaan. Al die ziekten hebben gemeen dat er in het bloed antistoffen tegen dat orgaan zijn, een teken dat het lichaam een afweerreactie tegen lichaamseigen cellen heeft gericht. Er zijn honderden AIZ bekend en al deze ziektes hebben een gezamenlijke frequentie in de algemene bevolking van 5 tot 10%. Enkele voorbeelden van bekende auto immuun ziekten zijn Graves-Basedow en Hashimoto (schildklier), Addison (bijnieren), Rheumatoide Arthritis (gewrichten), Myasthenia (spieren), Lambert-Eaton (zenuw-uiteinden), Systemic Lupus Erythematosus, Type 1 Diabetes (insuline producerende cellen), en Coeliakie (darm). Iedere ziekte wordt gekenmerkt door een specifieke reactie tegen veelal onbekende antigenen, die de specificiteit voor een bepaald celtype bepalen. Zo is bijvoorbeeld in Type 1 Diabetes het afweersysteem gericht tegen de insuline producerende B-cellen in de eilandjes van Langerhans in de pancreas. Deze zelfreactiviteit leidt uiteindelijk tot een volledige vernietiging van deze cellen, insuline deficiëntie, en onvermogen om bloedsuikerhuishouding in balans te houden.

Ondanks veel onderzoek is niet bekend wat de precieze oorzaak is voor AIZ. Er wordt algemeen aangenomen dat dit een samenspel is van genetische en omgevingsfactoren. Uit familie- en tweelingen onderzoek is gebleken dat de bijdrage van de erfelijke component tussen de 15 en 70% bedraagt, afhankelijk van de specifieke ziekte, en dat de overerving complex is, dwz het risico voor AIZ wordt waarschijnlijk bepaald door een samenspel van omgevings- en erfelijke factoren. Inderdaad zijn in de afgelopen jaren enkele belangrijke genetische factoren voor AIZ geïdentificeerd. Het gebied in het genoom dat consistent de hoogste associatie heeft laten zien bij vrijwel alle AIZ, is het major histocompatibility complex (MHC) op chromosoom 6p21.3. De bijdrage van het MHC aan het totale genetische effect varieert per AIZ, maar verklaart bijvoorbeeld voor T1D en Coeliakie zo'n 40 % van de erfelijkheid. Het zijn voornamelijk allelische variaties van het DQB1 en DRB1 haplotype, die verantwoordelijk zijn voor het genetische risico. Soms is hetzelfde DQB1-DRB1 haplotype geassocieerd

in verschillende AIZ, bijvoorbeeld het DQB1*02-DRB1*03 haplotype is geassocieerd met een verhoogd risico voor Type 1 Diabetes, Coeliakie en Rheuma. Door grootschalige associatie studies zijn in de laatste jaren een aantal andere genvarianties geïdentificeerd die soms bij verscheidene AIZ geassocieerd zijn (bijv. MICA (HLA klasse I), CTLA4, PTPN22, en myo9b), terwijl andere specifiek voor één AIZ zijn (bv INS-VNTR in Type 1 Diabetes). Een kenmerk van deze risico factoren is dat ze een relatief matig verhoogd risico voor ziekte geven. Deze bevinding past bij de complexe overerving van AIZ, die het beste verklaard wordt door een samenspel van meerdere lage risico genetische factoren. Door het lage risico per genvariatie is het moeilijk zulke genetische risico factoren te detecteren. Dit wordt geïllustreerd door het grote aantal studies die een associatie tussen een AIZ en een bepaalde genetische factor rapporteren, maar waarvan de associatie niet consistent door andere studies kan worden bevestigd. Enerzijds kunnen deze studies daadwerkelijk fout positieven zijn, maar een andere verklaring kan zijn dat in deze studies een te lage kans hebben voor succesvolle detectie van de verwachten laag-risico factoren. De lage risico factoren vereisen vanwege het marginale effect een relatief groot cohort van patiënten en controles om succesvol gedetecteerd te kunnen worden. De genen die tot nu toe gevonden zijn verklaren slechts een gedeelte van de erfelijkheid / complexe genetische achtergrond van AIZ. Aangezien AIZ een complex genetische ziekte is, mag worden aangenomen dat er nog meer genen een associatie zullen laten zien met deze ziekte. Zoals gezegd is detectie van nieuwe genen moeilijk door het gebrek aan voldoende patiënten en controles om associatie van bepaalde kandidaat genen of genomische gebieden aan te tonen.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek streeft ernaar een grote groep homogene AIZ patiënten te verzamelen, zodanig dat een krachtige associatie studie naar genetische risicofactoren kan worden verricht. De factoren kunnen worden gedeeld door verschillende AIZ, of specifiek zijn voor een enkele AIZ. Het uiteindelijke doel van deze studie is de identificatie van die genvarianties die de gevoeligheid voor AIZ beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Ondanks uitgebreid onderzoek zijn er nog vele kandidaat genen niet voldoende onderzocht voor associatie. Grote genoomwijde associatie studies worden op dit moment ondernomen door andere studie groepen in Engeland en Amerika. Deze studies zullen naar verwachting meerdere associaties rapporteren die op validiteit in de Nederlandse populatie moeten worden getest. Daarom stellen wij voor een grote groep van minimaal 500 Nederlandse AIZ patiënten te verzamelen, die binnen reeds gefinancierde projecten gebruikt kunnen worden in een Case-Control associatie studie. Een grote Nederlandse controle groep van 1500 personen is reeds beschikbaar. De groeps grootte is bepaald dmv van een power-calculatie; met de genoemde aantallen kan met meer dan 80%

waarschijnlijkheid genetische factoren gevonden worden die een relatief risico van 1.5 of meer hebben.

Inschatting van belasting en risico

Venapunctie eenmalig met een minimale belasting voor de patient en een te verwaarlozen risico.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Universiteitsweg 100
3584CG
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Universiteitsweg 100
3584CG
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

patienten ouder dan 12 jaar met een autoimmuun ziekte met onbekende oorzaak.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

symptomatische autoimmunititeit

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-12-2008
Aantal proefpersonen:	500
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	ID
CCMO	NL17792.041.07