

Genotype versus fenotype bij autisme spectrum stoornissen

Gepubliceerd: 12-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Doel van het onderzoek: Het doel van dit onderzoek is om de invloed van verschillende genetische mechanismen (risico genen, CNV, genexpressie patronen) te onderzoeken bij ASS, en om de relatie te onderzoeken tussen genetische variatie en specifieke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32673

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GFASS

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Structurele hersenaandoeningen
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Autisme, autistische stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme, Correlaties, Fenotype, Genotype

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De onderzoeksvariabelen/determinanten zijn het genotype, eventuele CNVs, en gen-expressie variabelen. De uitkomstmaten betreffen specifieke subtyperingen van autisme in de vorm van clustering van neuropsychologische en gedragskenmerken, en ernst van de kenmerken zoals gemeten met specifieke klinische maten (vragenlijsten, diagnostisch interview en observatie-instrument en neuropsychologische taken).

Secundaire uitkomstmaten

Geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van het onderzoek:

Autisme spectrum stoornissen (ASS) vormen een heterogene groep aandoeningen die gekenmerkt worden door het voorkomen van kwalitatieve beperkingen op het gebied van sociale interactie en communicatie, waarbij tevens stereotype patronen van gedrag en éézijdige interesses gezien worden. Momenteel wordt de prevalentie van autisme spectrumstoornissen -hetgeen zowel autisme als aan autisme verwante stoornissen omvat- geschat op ongeveer 1 / 300. Autisme zou gezien kunnen worden als het prototype van de ASS en kenmerkt zich door een breed scala aan symptomen in alle drie de domeinen, waarbij ten minste een deel van de klachten ontstaan is voor het vierde levensjaar. De aandoening komt opvallend vaak voor bij jongens (man: vrouw is 4:1) en het grootste deel van de patiënten heeft blijvend intensive klinische zorg nodig (60%). Behalve autisme vallen onder de ASS de stoornis van Asperger en de zg. Pervasive Developmental Disorder, not otherwise specified (PDD-NOS).

Epidemiologische studies tonen aan dat autisme spectrum stoornissen (ASS) voor een belangrijk deel genetisch bepaald worden: De prevalentie van

autisme bij de broers en zussen van aangedane individuen is 2-8% en de concordantie bij monozygote tweelingen is zelfs 60-91%. Het inzicht in de genetica van complex genetische aandoeningen zoals ASS neemt snel toe. Een opvallende constatering die op grond van genetisch onderzoek over de laatste tien jaar gedaan kan worden is dat er bij ASS evident sprake is van genetische heterogeniteit. Met deze term wordt bedoeld dat verschillende genetische afwijkingen tot eenzelfde ziektebeeld kunnen leiden.

Bij de ASS zijn inmiddels verschillende soorten genetische afwijkingen gevonden. Zowel afwijkingen aan één gen (denk aan Rett syndrome en MECP2 gen), als specifieke chromosomale afwijkingen kunnen ASS geven (Freitag CM, 2007). Daarnaast vermoedt men dat interactie tussen verschillende risicogenen die algemeen voorkomen in de populatie ASS kan geven. Wanneer men bedenkt dat er ook nog variatie kan bestaan in gen expressie (Gregg, 2008) zal duidelijk zijn hoe divers de onderliggende genetische mechanismen bij ASS zijn. We zullen de zeldzame afwijkingen aan één gen verder buiten beschouwing laten.

Chromosomale afwijkingen komen in een verhoogd percentage voor bij ASS (zie figuur-1). Een belangrijke ontwikkeling ligt in het steeds fijner detecteren van zeer kleine chromosomale veranderingen met DNA-chip technologie. Zo bestond b.v. bij autisme het idee dat 5% van de patiënten een chromosomale afwijking zou hebben. Nieuwe technologische ontwikkelingen maken echter de detectie van zeer kleine chromosomale afwijkingen (ter grote van slechts één tot twee genen) mogelijk. Deze afwijkingen noemt men Copy Number Variations of CNVs. Deze CNVs kunnen spontaan ontstaan (de novo) of van paternale of maternale origine zijn. Het betreft micro deleties of microduplicaties van één van de allelen van een chromosoom. Deze komen ook voor in de normale populatie. Het gaat dus om het zoeken naar CNV*s die niet in de normale populatie voorkomen en zodoende een specifieke relatie kunnen hebben met de etiologie van ASS. Ook bij familieleden van patiënten met ASS komen deze afwijkingen voor. Het is dus van groot belang deze CNV*s bij ouders en patiënten te bestuderen. Hierdoor zijn zeer recentelijk afwijkingen aangetoond bij ten minste 10-20% van de ASS patiënten en het vermoeden bestaat dat met het voortschrijden van de techniek dit percentage nog verder zal stijgen (Autism Genome Project Consortium, 2007; Seboth, 2007).

Op dit moment is het al gebruikelijk een array-CGH in te zetten bij de diagnostiek naar de etiologie van kinderen en volwassenen met een verstandelijke handicap. Een onderdeel van onze vraagstelling is de waarde van de screening naar dit soort kleine chromosomale afwijkingen voor de standaard diagnostiek bij patiënten met ASS. Het belangrijke voordeel van deze techniek is dat het de kans vergroot op het vinden van een klinisch significante chromosomale afwijking (Ballif et al., 2007). Als de etiologie van een stoornis door deze techniek duidelijk wordt, voorkomt dat verder belastend diagnostisch onderzoek voor de patient. Ook leidt deze kennis tot het kunnen voorkomen en verzachten van complicaties op de korte en lange termijn. Verder biedt het de mogelijkheid van voorlichting aan ouders en eventueel andere gezinsleden over de erfelijke risico*s op de korte en lange termijn. Ook kan de familie begeleid worden door een klinisch geneticus in het nemen van beslissingen om risico*s voor de gezondheid te verminderen.

Waarschijnlijk zal screening naar dit soort kleine chromosomale afwijkingen onderdeel worden van diagnostiek. Het is belangrijk kort het belang van gen-expressie studies te noemen, met name in relatie tot het CNV onderzoek. CNVs zijn namelijk alleen relevant als ze ook daadwerkelijk leiden tot een transcriptie verandering van de betrokken genen (haploinsufficiëntie). Zo zal soms een micro deletie kunnen leiden tot verminderde expressie van een gen, maar niet altijd. D.m.v. gen expressie studies kan men dus differentiëren welke CNVs relevant zijn. Verder kunnen gen expressie studies een idee geven over biochemische pathways die betrokken zijn bij ASS. Hierbij merken we op dat er nog verschillende methodologische beperkingen vast zitten aan genexpressie studies, zoals b.v. de aanname dat gen expressie in perifeer bloed vergelijkbaar is met gen expressie in het brein. Tot op heden is slecht in zeer beperkte mate gen expressie onderzocht bij ASS. De hoeveelheid geïncludeerde patiënten en controle proefpersonen was echter zo klein dat een hieruit eigenlijk geen conclusies kunnen worden getrokken.

Wat betreft het voorkomen van risicogenen voor autisme in de algemene bevolking is m.n. met linkage en associatie studies onderzoek gedaan. Gegevens uit deze studies hebben vooralsnog geen eenduidig beeld opgeleverd, ondanks dat een aantal interessante kandidaat-genen naar voren zijn gekomen (zie tabel 2,3). Dit heeft waarschijnlijk te maken met het feit dat veel van de studies te kleine steekproeven gebruikt hebben en met de mogelijkheid dat risicogenen voor ASS slechts een beperkte bijdrage leveren aan het ontwikkelen van de stoornis. Daarnaast is slechts in een minderheid van de gevallen getracht bevindingen te repliceren in een onafhankelijk sample. Krachtige studie designs zoals joint analyses is tot op heden nauwelijks toegepast. Ook *genome-wide association* is nog niet gedaan voor de ASS.

Concluderend over de genetische studies bij ASS kan gesteld worden dat nu voorzichtig meer helderheid aan het komen is t.a.v. de verschillende genetische werkings mechanismen die bij ASS voorkomen is.

De fenotypering zoals die gedefinieerd wordt in de DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000b) zal te beperkt zijn om de fenotypische uiting van de genetische heterogeniteit te kunnen koppelen. Het wordt daarom steeds belangrijker om subgroepen van patiënten te definiëren die bepaalde gemeenschappelijke kenmerken delen. Tot nu toe zijn er een aantal fenotypische kenmerken veelbelovend gebleken voor genetische studies, namelijk: taalproblemen, repetitief of rigide gedrag en hoofdomtrek. Sommige van deze kenmerken bleken sterk familiair bepaald te zijn in ASS (Szatmari et al., 2007b). Daarom is fenotypische informatie nodig om kenmerken van mensen met ASS en hun familieleden in kaart te brengen en subgroepen te kunnen maken, zodat genetische studies daarmee verder geholpen kunnen worden en om de relatie tussen genetische mechanismen en fenotypische kenmerken te kunnen onderzoeken.

Omschrijving en inschatting van belasting en risico (indien van toepassing): Er

zijn geen risico's verbonden aan de gebruikte methoden. Wij schatten daarom in dat de impact op deelnemers minimaal zal zijn. Onderzoek naar de genetische basis van de neurobiologische afwijkingen bij ASS zal het inzicht in de pathofysiologie van deze aandoeningen vergroten. Studies van de neurobiologie van ASS zullen uiteindelijk de ontwikkeling van nieuwe en effectieve behandelingen hiervoor faciliteren.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek: Het doel van dit onderzoek is om de invloed van verschillende genetische mechanismen (risico genen, CNV, genexpressie patronen) te onderzoeken bij ASS, en om de relatie te onderzoeken tussen genetische variatie en specifieke klinische kenmerken van de stoornis. Evaluatie van de gebruikte genetische techniek CGH-array voor het doel van betere counselling aan patient en diens familie, voorkomen en verzachten van complicaties en voorkomen van verder belastend medisch onderzoek gericht op het vinden van de oorzaak van de aandoening.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet: Alle deelnemers zijn minimaal 4 jaar oud. De ouders van de kinderen met ASS wordt gevraagd deel te nemen aan een gestructureerd interview over de (vroeg) ontwikkeling, en de persoon met ASS wordt gevraagd voor een gestandaardiseerde (spel)observatie om de klinische diagnose te bevestigen. Ouders (of de persoon met ASS zelf als dat van toepassing is) wordt gevraagd enkele vragenlijsten in te vullen en om deel te nemen aan enkele korte neuropsychologische taken om cognitieve flexibiliteit en detailwaarneming te meten. Neuropsychologische taken bieden de gelegenheid om rigiditeit op een meer objectieve manier te meten dan zelf-rapportage vragenlijsten en cognitief functioneren is waarschijnlijk directer gerelateerd aan de ontwikkeling van het brein onder genetische invloed, dan gedrag in dagelijkse situaties. Tenslotte worden deelnemers (en hun eerste graads familieleden nl hun ouders en niet aangedane broers/zusters) gevraagd om een monster te leveren voor genetische analyses, via bloed of speeksel. Informatie uit medische dossiers wordt opgevraagd en hoofdomtrek en lichaamslengte.

Tijdsinvestering patiënten ouders/ voogden/ familieleden en gezonde proefpersonen:

6) Patienten: 150 minuten

7) Ouders/ voogden van patiënten: 270 minuten

8) Gezonde controles: 105 minuten

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan de gebruikte methoden. Wij schatten daarom in dat de impact op deelnemers minimaal zal zijn. Onderzoek naar de genetische

basis van de neurobiologische afwijkingen bij ASS zal het inzicht in de pathofysiologie van deze aandoeningen vergroten. De CGH-array techniek kan leiden tot betere counselling aan patient en diens familie, voorkomen en verzachten van complicaties en voorkomen van verder belastend medisch onderzoek gericht op het vinden van de oorzaak van de aandoening.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508 GA
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)

Algemene inclusie criteria:

- 1) Leeftijd boven de vier jaar; Inclusie criteria patienten:
- 2) Diagnose van autisme spectrum stoornis volgens DSM-IV-TR (APA, 2000) en op basis van ADI-R en ADOS; Inclusie criteria controles:
- 2) Afwezigheid van psychiatrische stoornissen op basis van CBCL
- 3) SRS scores binnen de normale range
- 4) Het niet voorkomen van ASS bij eerstegraads familieleden.
- 5) Totaal IQ > 70

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In het Nederlands:

Aanwezigheid van belangrijke cardiovasculaire, endocriene, pulmonale of gastrointestinale ziekten

Aanwezigheid of voorgeschiedenis van belangrijke neurologische aandoening voor individuen boven de twaalf jaar: juridisch niet wilsbekwaam.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-01-2009
Aantal proefpersonen:	1600

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

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

NL23938.041.08