

Koppelingsonderzoek in families met aorta aneurysma

Gepubliceerd: 27-10-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van het onderzoek is het identificeren van de genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van het AA. Dit wordt bereikt door karakterisatie van grote AA families, waarbij een stamboom gemaakt zal worden, aanvullend diagnostisch onderzoek...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Koppelingsonderzoek in families met AA

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Aneurysmata en arteriae dissecantia

Synoniemen aandoening

aorta aneurysma, verwijding van de lichaamsslagader/aorta

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Stichting Nuts Ohra, stichting Nuts Ohra; Nederlandse Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aorta aneurysma's, koppelingsonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

genetisch defect

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aneurysma's van de aorta (AA) zijn de belangrijkste ziektes van de aorta. Ze leiden tot veel morbiditeit en mortaliteit als ze barsten. Het AA wordt gezien als een complexe ziekte, waarbij zowel genetische als omgevingsfactoren een rol spelen in de ontwikkeling. Echter, er zijn families waarbij het AA wordt overgeërfd volgens een mendeliaans patroon. Het identificeren van het genetische defect in deze families zal enorm bijdragen aan het vergroten van onze kennis van het ontstaan van het AA. Ook zal het voor grote waarde zijn voor de familieleden. Met minimale belasting kunnen ze dan onderzocht worden op het hebben van de genetische predispositie. Daaropvolgend kunnen ze ofwel gerust gesteld worden, of in een goed opgezet surveillance programma belanden (zie omschrijving belasting en risico).

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het identificeren van de genen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van het AA. Dit wordt bereikt door karakterizatie van grote AA families, waarbij een stamboom gemaakt zal worden, aanvullend diagnostisch onderzoek zal worden verricht, koppelingsonderzoek zal worden uitgevoerd, en eventuele kandidaatgenen zullen worden gesequenced.

Onderzoeksopzet

Patienten:

De behandelend arts zal allereerst een potentiële proefpersoon (AA ptn met in de familie 3 of meer AA cases) de patienteninformatie geven en om toestemming vragen om zijn-haar contactgegevens te verstrekken aan de onderzoeker.

Vervolgens zal de onderzoeker de potentiële proefpersoon uitnodigen voor een gesprek, en hierin uitleg geven en om informed consent vragen. Vervolgens wordt een initiële stamboom gemaakt, samen met proefpersoon (index patient). Hij-zij zal patiënteninformatie meekrijgen om dit aan familieleden te geven, en gevraagd wordt of zij vervolgens contact opnemen met de onderzoeker, mits ze geïnteresseerd zijn in deelname. Dan zal er een afspraak met de familieleden worden gemaakt waarin uitleg wordt gegeven en eventueel informed consent verkregen zal worden. Familieleden bij wie het niet bekend is of ze een AA hebben zullen worden terugverwezen naar het ziekenhuis van de index patient; het erasmus MC (voor echocardiogram bij TAA) of het Antonius ziekenhuis (voor buik echografie bij AAA). Met deze informatie wordt de stamboom definitief gemaakt.

Methoden

Bloed wordt afgenomen van alle familie leden met IC, DNA wordt geïsoleerd. Illumina's SNP-based linkage panel V, met 6056 SNPs zal worden gebruikt voor koppelingsonderzoek met een "affected-only" benadering. Parametrische en niet-parametrische analyse zal uitgevoerd worden in Merlin en Simwalk. Haplotypes van Lodscores > 2 zullen met Cyrillic worden gemaakt om te kijken aangedane familiëden hetzelfde haplotype hebben. De grenzen van het locus zullen worden bepaald, en kandidaatgenen zullen op basis van pathofysiologische kennis aangewezen worden. Ze worden vervolgens gesequenced.

Inschatting van belasting en risico

Lichamelijke belasting en risico zijn minimaal (Bloedafname en evt diagnostische test). Identificatie van het causale gen in de AA families zal van grote waarde zijn voor de AA families. Met minimale belasting kunnen ze dan gescreend worden op het hebben van de genetische predispositie. Dan kunnen ze ofwel gerustgesteld worden, ofwel in een goed opgezet surveillance programma belanden. Dit is uiteraard afhankelijk van de leeftijd, bij jonge familieleden zal jaarlijkse controle waarschijnlijk niet direct nodig zijn. Maar dit is ook weer afhankelijk van de geschiedenis van AAs in de familie; op welke leeftijd zijn AAs ontdekt, en geruptureerd? Het is dus van tevoren onmogelijk om te beschrijven hoe het *individuele screenings-programma* eruit gaat zien. De specialist zal op basis van de beschikbare informatie van de familie een zo goed mogelijk vervolgschema opstellen. Hier een voorbeeld:

Na het vaststellen van de predispositie voor het ontwikkelen van een AA zal de patiënt jaarlijks worden uitgenodigd voor beeldvormend onderzoek Als er na 5 jaar geen verandering is opgetreden in diameter van de aorta, kan in samenspraak met de patiënt besloten worden de intervallen tussen de onderzoeken te verlengen. Indien er wel verwijding optreedt van de aorta kan besloten worden de intervallen tussen de onderzoeken te verkorten. Indien operatief ingrijpen gewenst is, op basis van diameter of groei van een aneurysma, kan hiernaar worden gehandeld.

Weten dat men drager is van het risico allel, of te weten komen dat men een AA heeft, zal psychologische en medische consequenties hebben. Dit zal worden

benadrukt tijdens het consult met de onderzoeker, voordat er IC wordt gevraagd (waarin de proefpersoon kan aangeven of hij/zij wel/niet wil weten of hij/zij drager is van het risicoallel). Bovendien kunnen er tijdens het beeldvormend onderzoek per toeval andere afwijkingen ontdekt worden. De kennis hiervan kan ook psychologische en medische consequenties hebben. De patient wordt hierover geïnformeerd, en er wordt gevraagd of hij/zij wil weten of er andere afwijkingen zijn. Indien niet, dat kan de proefpersoon niet meedoen aan de studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

familieleden van families met tenminste 3 casussen met aorta aneurysma's

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Minder dan 3 aorta aneurysma's in familie

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:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	27-10-2009
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	NL27456.041.09