

Klinische en moleculair genetische aspecten van idiopatische epilepsieën

Gepubliceerd: 23-12-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Dit onderzoeksproject heeft twee hoofddoelstellingen: i) de identificatie van nieuwe loci en genen waarin mutaties verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van erfelijke epilepsie syndromen. ii) het opstellen van genotype-fenotype correlaties; het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35523

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetica van idiopatische epilepsieën

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Convulsies (incl. subtypes)

Synoniemen aandoening

epilepsie, vallende ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Het onderzoeksdeel dat uitgevoerd wordt in België (meer bepaald moleculair genetisch deel) zal uitgevoerd worden met fondsen van Universiteit van Antwerpen en van Neurogenetica

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epilepsie, Genetica, Idiopatisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In dit onderzoek willen we

- 1) nieuwe genen of loci beschrijven
- 2) mutaties in gekende genen opsporen, maar dit in een bredere onderzoekspopulatie dan diegene waarin zij voor het eerst beschreven werden

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Epilepsie is een frequent voorkomende neurologische aandoening, aanwezig in 3% van de populatie in de loop van het leven. Epilepsie kan veroorzaakt worden door structurele hersenletsels of metabole stoornissen, maar in meer dan 40% van de epilepsie patiënten is er enkel een genetische onderliggende oorzaak. Deze "idiopatische" epilepsie syndromen hebben dikwijle een complex overervingspatroon. Meestal spelen meerdere genetische factoren tesamen met omgevingsfactoren een rol in het ontwikkelen van een welbepaald phenotype. Daarnaast bestaan er ook Mendeliaans overgeerfde epilepsie syndromen waarbij een mutatie in 1 welbepaald gen verantwoordelijk is voor het epilepsie syndroom. Zorvuldig klinisch onderzoek van patiënten en families gecombineerd met de krachtige technieken van moleculaire genetica hebben geleid tot belangrijke doorbraken in ons inzicht in epilepsie en meer bepaald in de idiopatische vormen. Initieel werd de grootste vooruitgang gemaakt in grote multiplex families met autosomaal dominante overerving van het epileptische fenotype. Recente technologische vooruitgang maakt het echter mogelijk om ook patiënten te bestuderen met een vermoedelijk idiopatische vorm van epilepsie welke geen familie geschiedenis hebben van epilepsie. Deze patiënten hebben dikwijls een zeer ernstige vorm van epilepsie die moeilijk te controleren is en dikwijls gepaard gaat met mentale retardatie leidend tot een epileptische encefalopathie.

Deze catastrofische vormen van epilepsie vormen een belangrijke belasting voor de patient en de familie. Naast de zorg voor het aangetaste kind, worden ouders dikwijls geconfronteerd met de onzekerheid rond het herhalingsrisico in het geval van een volgende zwangerschap.

Tot nog toe werden ongeveer 40 loci en mutaties in een 15tal genen beschreven in erfelijke vormen van epilepsie, maar deze bevindingen verklaren slechts een minderheid van de idiopathische epilepsie gevallen. Dit feit weerspiegelt de grote genetische heterogeniteit van de idiopathische epilepsieën en de dringende nood aan additioneel onderzoek.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoeksproject heeft twee hoofddoelstellingen:

- i) de identificatie van nieuwe loci en genen waarin mutaties verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van erfelijke epilepsie syndromen.
- ii) het opstellen van genotype-fenotype correlaties; het definiëren van de opbrengst van een mutatiescreening in een welbepaalde patientenpopulatie; het opstellen van guidelines voor diagnostische mutatie screening in de Nederlandse populatie van patienten met idiopathische epilepsie, met een nadruk op ernstige idiopathische epilepsieën met vroege onset.

Om dit te bereiken wordt een samenwerking opgezet tussen het klinische team van het epilepsie centrum Kempenhaeghe in Nederland (hoofd onderzoeker Prof. P. Boon), de het onderzoeksteam van Prof. D. Lindhout van de dienst Medische Genetica UMC Utrecht en het Neurogenetica onderzoeksteam van prof. P. De Jonghe van de universiteit Antwerpen in België. Het klinische werk zal in Nederland gebeuren, terwijl het moleculair genetisch onderzoek in het labo's van Utrecht en Antwerpen zal uitgevoerd worden.

Er wordt samenwerking gezocht met de kinderneurologen van het azM Maastricht. Indien deze samenwerking geconcretiseerd zal worden, zal hiervoor nog een amendement ingediend worden.

Onderzoeksopzet

A. Verzamelen en klinische karakterisatie van het familiemateriaal
Bloedstalen en klinische gegevens van Nederlandse families die gevolgd worden in Kempenhaeghe zullen prospectief verzameld worden. Hierbij wordt speciale aandacht besteedt aan het opsporen van multiplex families, maar ook kleinere nucleaire families met uiteenlopende fenotypes voor project B (cfr. infra) of geïsoleerde patiënten met idiopathische epileptische ziektebeelden voor project C (cfr. infra). Voorafgaand zal aan de patiënten of, in geval van kinderen of mentaal geretardeerde patienten, aan wettelijke vertegenwoordigers steeds gevraagd worden een informed consent te tekenen. Patienten zullen steeds minimaal 2 weken bedenktijd krijgen om te beslissen tot deelname aan de studie. In het onderzoekslabo voor Neurogenetica in Antwerpen worden al enkele jaren

DNA samples van Belgische patiënten met idiopathische epilepsie verzameld. Relevante stalen zullen geselecteerd worden voor dit onderzoek, en bijkomende patiënten zullen ook in België geïncubeerd worden.

Voor dit soort onderzoek zijn in principe geen hele grote patiënten aantallen nodig, er moet immers geen statistische relevantie aangetoond worden. Men moet eerder kunnen aantonen dat een bepaalde mutatie inderdaad pathogeen is en verantwoordelijk voor het fenotype. Dit maakt dat er moeilijk precieze getallen kunnen gegeven worden voor het aantal patiënten dat nodig is voor dit project. Geschat wordt dat er in Kempenhaeghe een 300 tal patiënten kunnen geïncubeerd worden voor dit project, vanuit België een bijkomende 300.

B) De zoektocht naar nieuwe genen

Dit deel wordt in de eerste plaats uitgevoerd in grote multiplex families met een epilepsie fenotype dat Mendeliaans overgeërfd wordt. Vanuit het epilepsie centrum Kempenhaeghe zullen zulke families opgespoord worden, klinisch beschreven en bloed zal geprikt worden voor onderzoek. Daarnaast werden binnen de Neurogenetica groep (VIB) en in de internationale literatuur ook reeds verschillende epilepsie loci beschreven in families. Deze loci zijn echter vaak private loci die, tot nog toe, slechts in één familie gerapporteerd werden. Om deze loci te bevestigen en te verkleinen zodat het aantal positionele en functionele kandidaatgenen beperkt wordt, is het noodzakelijk dat bijkomende families gevonden worden die eveneens koppeling vertonen met deze loci.

Naast klassieke koppelingsanalyses zullen we ook Comparative Genome Hybridization (CGH) uitvoeren in patiënten met complexe ziektebeelden waarvan epilepsie een belangrijk onderdeel uitmaakt. De onderliggende hypothese is dat deleties en duplicaties van chromosomale regio's met dosage-gevoelige genen verantwoordelijk kunnen zijn voor dergelijke complexe ziektebeelden. Voor dit project worden patiënten met een combinatie van epilepsie, dysmorfie en mentale retardatie geselecteerd.

C) Het opsporen van nieuwe mutaties in gekende epilepsiegenen

In dit project zullen we in de eerste plaats focussen op ernstige idiopathische epilepsieën met vroegtijdige onset. In deze populatie zullen we screenen naar STXBP1 (recent beschreven in Ohtahara syndroom), KCNQ2 en SCN2A mutaties (verantwoordelijk voor BFNS respectievelijk BFNIS, maar blijkbaar ook aanwezig in atypische vroegtijdige epilepsie syndromen).

Door deze mutatie analyses uit te voeren in cohorten van patiënten met een ziektebeeld gelijkaardig aan de patiënten waarin het gen oorspronkelijk geïdentificeerd werd krijgen we een idee over de relatieve frequentie van deze mutaties. Deze gegevens laten toe de bruikbaarheid voor diagnostiek in te schatten. De mutatieanalyses worden bovendien ook uitgebreid naar een breder fenotype om na te gaan of mutaties in deze genen ook verantwoordelijk zijn voor andere epilepsiesyndromen.

Tot slot zullen we GLUT1-transporter mutaties opsporen in patientjes op ketogeen dieet met epilepsie van onduidelijke oorsprong. De hypothese is dat in de groep van patientjes die goed reageren meerderen drager zijn van een mutatie

in deze glucose transporter.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zal 1 bloedstaal genomen moeten worden. Voor zover mogelijk zal dit gebeuren op moment dat een reeds geplande bloedname wordt uitgevoerd zodat dit eigenlijk geen extra onderzoek inhoudt. Een bloedstaal geven kan onaangenaam zijn vermits het een prik met een naald inhoudt. Er is een kans dat een blauwe plek zal ontstaan. Er is ook een kans dat deelname in deze studie bezorgdheid kan veroorzaken over de overerving van de onderzochte aandoening in de familie. Wanneer dit gevaar ervaren wordt kan patient de hoofdonderzoeker contacteren die hem zal doorverwijzen naar een geneticus.

Ook minderjarigen en wilsonbekwamen zullen in dit onderzoek geïncludeerde worden. Immers:

1. Bij een heel grote groep van patienten met een ernstige vroegtijdige epileptische encephalopathie wordt een genetische oorzaak vermoed. Vooral in deze groep is detectie van een onderliggend genetische oorzaak zeer belangrijk. Dit zijn immers patienten waarbij genetische counselling (vraag naar herhalingsrisico bij siblings) heel belangrijk is voor de ouders. Bovendien zorgt een (genetische) diagnose voor deze patienten ervoor dat er geen onnodige diagnostische onderzoeken meer worden gepland, en er een uitspraak kan gedaan worden rondom prognose naar ouders toe. Deze patientjes bereiken dikwijls niet de volwassen leeftijd, waardoor onderzoek per definitie op minderjarige leeftijd dient te gebeuren.
2. Een deel van het onderzoek zal gebeuren met de techniek CGH (comparitive genome hybridization) waarbij naar deleties/duplicaties wordt gezocht in patienten met een "contiguous gene syndrome". Deze patienten hebben per definitie een complex fenotype, bestaande uit mentale retardatie, dysmorfie, en in het kader van deze studie ook epilepsie.

Contactpersonen

Publiek

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Muldersteeg 6 postbus 6
4900 AG Oosterhout
NL

Wetenschappelijk

Epilepsiecentrum Kempenhaeghe

Muldersteeg 6 postbus 6
4900 AG Oosterhout
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)

1. Patienten met een famililale geschiedenis van epilepsie, waarbij meerdere (minstens 4) patienten zijn aangetast
 2. Patienten met een ernstige vorm van epilepsie met onset in eerste levensjaar waarbij geen verworven oorzaak kan worden ontdekt
 3. Patienten met combinatie van epilepsie, mentale retardatie en dysmorfie (=contiguous gene syndrome, waarschijnlijk veroorzaakt door deletie/duplicatie van meerdere genen en detecteerbaar met CGH)
 4. Patientjes op ketogeen dieet met epilepsie van ongekende oorsprong
- Theoretisch is er geen leeftijdsrestrictie. In het geval van een ernstige epilepsie met vroege onset, patienten met neonatale onset kunnen ook geïncludeerd worden. Gezien DNA onderzoek in een research setting enkel zal gebeuren nadat alle andere mogelijke oorzaken uitgesloten zijn, zal inclusie in praktijk pas gebeuren na een leeftijd van 2 maand.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten waarbij een verworven oorzaak van epilepsie wordt vermoed (vb. perinatale hersenbeschadiging, letsel op MRI,...)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 31-01-2010

Aantal proefpersonen: 300

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

NL28184.068.09