

# Genen en genfunctie in bicuspidie aortakleppen

Gepubliceerd: 10-04-2007 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van mutaties die belangrijk zijn voor het ontwikkelen van een bicuspidie aortaklep. Met als aanvulling op het primaire doel, het secundaire doel van deze studie is het karakteriseren van het...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Hartklepaandoeningen                             |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35653

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Genen in bicuspidie aortakleppen

### Aandoening

- Hartklepaandoeningen
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

aangeboren tweeslippige aortaklep, congenitale bicuspidie aortaklep

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** bicuspide aortaklep, gen, genfunctie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Identificeren van genvariaties/mutaties in patienten met een bicuspide aortaklep en ernstige aortastenose, die aortaklep chirurgie ondergaan. Het optreden van genvariaties/mutaties in een cohort van patienten met een stenotische aorta klep.

### Secundaire uitkomstmaten

Karakteriseren van de aard van het effect van elke geïdentificeerde mutatie

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In de algemene populatie komt een bicuspide aortaklep frequent voor (0.5-0.8%) en uit studie is gebleken dat dit ook een erfelijke aandoening kan zijn. Tot op heden heb 2 studies al mutaties in het NOTCH gen (dat belangrijk is voor een proces genaamd epitheliale-mesenchymale transformatie (EMT), dat essentieel is voor klepformatie) gevonden bij patienten met zo'n bicuspide aortaklep. In dierstudies zijn reeds veel genen bekend die belangrijk zijn voor EMT en dus voor de klepvorming, maar tot op heden zijn deze genen niet onderzocht in de mens.

Bicuspide kleppen hebben een hoger risico op stenosering van de klep dan een tricuspide klep. Ook hebben deze patiënten een verhoogd risico op levensbedreigende gebeurtenissen, zoals aortadissectie en plotse hartdood. Vroege identificatie van patiënten met zo'n klep is daarom noodzakelijk.

### Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van mutaties die belangrijk zijn voor het ontwikkelen van een bicuspide aortaklep. Met als aanvulling op het primaire doel, het secundaire doel van deze studie is het karakteriseren van het effect van de gevonden mutaties op eiwitfunctie door

functionale analyse.

## Onderzoeksopzet

Deze studie zal een multicenter observationele cross-sectionele studie worden. Patienten die gepland zijn voor een aortaklepvervangende operatie in het kader van ernstige aortaklepstenose zullen benaderd worden voor deze studie. 20 ml bloed zal worden afgenomen voor DNA extractie.

Pre-operatief ondergaan de patiënten een CT-scan van het hart ter bepaling van de diameter van de aorta ascendens en ter bepaling van de functionaliteit van de aortaklep en het aantal klepbladen.

Tijdens de klepoperatie, wordt de aortaklep gefotografeerd en verwijderd, waarbij de chirurg de klepbladen zal inspecteren. Tevens zal de chirurg beoordelen of er sprake is van aortadilatatie of andere aortale pathologie (zoals coarctatie). Vervolgens wordt de aortaklep zo snel mogelijk naar de afdeling pathologie getransporteerd waar de klep door de patholoog wordt gefotografeerd en bestudeerd. Vervolgens wordt een deel van de klep snel ingevroren en het andere in formalyne gefixeerd. Zowel het bevroren als gefixeerde weefsel zal worden opgeslagen in een weefselbank voor verdere analyse. DNA wordt gesequenced. Polymerase Chain Reaction (PCR) wordt gebruikt voor de kandidaatgenen waar we in geïnteresseerd zijn. Vervolgens zal naar de aard van het effect van elke geïdentificeerde mutatie worden gekeken middels functionele analyse.

## Inschatting van belasting en risico

Het risico van deelname voor de patiënt aan deze studie is gestegen door het toevoegen van pre-operatieve CT aan het protocol. Echter, het maatschappelijk belang hiervan is zeer groot, aangezien de uitkomsten in de toekomst kunnen helpen bij het vroegtijdig identificeren en behandelen van bicuspide aortaklepstenose. De patient hoeft verder alleen toestemming te geven dat 20 ml bloed extra wordt afgenomen en dat zijn aortaklep zal worden opgeslagen in een weefselbank, in plaats van dat deze klep wordt vernietigd.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
3508 GA Utrecht  
Nederland

## Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100  
3508 GA 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)

Patienten met ernstige aortaklepstenose, die gepland zijn voor aortaklep vervangende operatie, informed consent, leeftijd boven de 18 jaar

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd onder de 18 jaar, geen geplande aortaklep vervangende operatie, andere cardiale aandoeningen (myocardinfact, endocarditis etc), andere genetische aandoeningen (Marfan e.d.)

## 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: | 19-06-2007            |
| Aantal proefpersonen:   | 434                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 10-04-2007       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 08-07-2008       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 15-07-2010       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |

## 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     | NL15597.041.07 |