

Moleculaire Basis voor het Parry-Romberg syndroom

Gepubliceerd: 11-04-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel is het vinden van het gen voor Parry-Romberg syndroom. Het doel daarna is verkrijgen van begrip in de pathogenese. Het uiteindelijke doel is een effectieve behandelwijze gebaseerd hierop.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37608

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Molec Parry-Romberg

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Progressieve hemifaciale atrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Etiologie, Pathogenese, Progressieve hemifaciale atrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vinden van het gen dat Parry-Romberg syndroom veroorzaakt.

Secundaire uitkomstmaten

Begrip van de moleculaire en cellulaire mechanismen die leiden tot de kenmerken van Parry-Romberg syndroom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Parry-Romberg syndroom wordt gekenmerkt door een langzaam progressieve atrofie van bot en weke delen van een gelaatshelft welke kan samengaan met epilepsie, trigeminus neuralgie, en veranderingen aan ogen en haar. De consequenties van de aandoening voor de patient zijn groot, vooral vanwege de enorme veranderingen die het in het gelaat kan veroorzaken. De oorzaak is onbekend, er is geen therapie.

Onlangs hebben we de hypothese geopperd dat Parry-Romberg syndroom een laminopathie is. Laminopathiën vormen een groep van aandoeningen die veroorzaakt worden door afwijkend functioneren van lamine A/C. Lamine A/C is een belangrijk onderdeel van het cytoskelet van de cel. Het klassieke fenotype is Hutchinson-Gilford progeria syndroom maar andere entiteiten zoals restrictieve dermatopathie, familiale partiële lipodystrofie en gedilateerde cardiomyopathie zijn andere bekende voorbeelden.

Wij redeneerden dat in Parry-Romberg syndroom er niet alleen atrofie is van huid en weke delen maar ook van bot. Bij een Parry-Romberg patient werd onlangs een biopt van het aangedane gelaatsdeel afgenomen tijdens een ingreep nodig vanwege patientenzorg. Inderdaad werden de belangrijkste kenmerken teruggevonden van een laminopathie. Deze waren alleen aanwezig in de cellen uit de aangedane gelaatshelft en niet in bloedcellen, hetgeen een mosaïcisme aangeeft. De bekende genen die een laminopathie kunnen veroorzaken werden onderzocht en toonden geen afwijkingen (niet in bloed en niet in de huidcellen uit het gelaat).

De huidige studie heeft als doel in twee andere patienten de veranderingen aan de cellen die bij een laminopathie passen vast te stellen. Vervolgens is het doel met next generation sequencing technieken in zowel fibroblasten uit het aangedane gelaat als uit bloedcellen, en daarbij te zoeken naar verschillen in

DNA varianten tussen deze twee weefsels. Door deze manier van onderzoek is de kans op het doen van onverwachte bevindingen erg klein. De gegevens zullen vervolgens gebruikt worden voor verder functioneel onderzoek ten einde de pathogenese te begrijpen.

Doel van het onderzoek

Het doel is het vinden van het gen voor Parry-Romberg syndroom. Het doel daarna is verkrijgen van begrip in de pathogenese. Het uiteindelijke doel is een effectieve behandelwijze gebaseerd hierop.

Onderzoeksopzet

Alle personen met Parry-Romberg syndroom die bij een van ons bekend zijn ontvangen schriftelijke informatie over en een uitnodiging tot deelname aan de studie. Vervolgens wordt telefonisch contact opgenomen na enkele weken door een arts die de patienten niet kent en het verzoek met hen bespreekt en vragen beantwoordt. Als de patient aan het onderzoek wil deelnemen wordt een afspraak geregeld.

Bloed afnames worden verricht door ervaren laboranten van AMC of VUmc. Het huidbiopt wordt afgenomen door een ervaren kaakchirurg onder lokaal anaesthesie. De plaats van afname wordt bepaald in samenspraak met de patient. Histologisch onderzoek om de kern morfologie te bestuderen zal worden verricht in alle huidbiopten en bloedmonsters (Prof Nicolas Levy, Marseille, France). Total genome sequencing zal worden verricht m.h.v. de 454 of Solid Genome Analyzer in tenminste één Parry-Romberg patient, in DNA uit cellen van de aangedane zijde van het gelaat en uit leucocyten. Als resultaten onzeker zijn zal het DNA van de aangedane huidcellen van de andere 2 patienten op dezelfde moleculaire wijze onderzocht worden. Indien dit leidt tot clonering van het gen voor Parry-Romberg syndroom, Sanger sequencing van dit gen zal verricht worden in DNA van cellen van het aangedane deel van het gelaat in alle beschikbare patientenmonsters.

Afhankelijk van de aard van het betreffende gen zal verder functioneel onderzoek verricht worden in een lab dat bijzondere ervaring heeft in onderzoek bij laminopathien, incl. diermodelontwikkeling (Dr Carlos Lopez-Otin, Burgos, Spain).

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van bloedafnames blijft beperkt tot hematoomvorming. Het huidbiopt uit het gelaat kan een litteken achterlaten. Indien mogelijk wordt het biopt genomen uit de voorste haarlijn zodat het minder zichtbaar is. De locatie van het biopt zal gekozen worden in samenspraak met de patient.

De biopsie is essentieel in het onderzoek. Persoonlijke contacten met enkele patienten leerden ons dat patienten erg graag willen dat de oorzaak van deze aandoening gevonden wordt. Patienten weten maar al te goed dat geen enkele

behandeling op dit moment mogelijk is. De impact van de aandoening op het leven van patienten is aanzienlijk, en daarom menen wij dat het afnemen van kleine biopten in een klein aantal patienten acceptabel is. Er is geen literatuur die aangeeft dat het afnemen van een biopt een verergering van het ziektebeeld veroorzaakt.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

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)

- * Gediagnostiseerd met Parry-Romberg syndroom
- * In staat om schriftelijke informatie te lezen en te begrijpen
- * 18 jr of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-04-2012

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL39498.018.12