

Studie naar genetische factoren in de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 25-04-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De doelen van de studie zijn het vaststellen, karakteriseren en de longitudinale follow-up van een groot cohort van families waarbij de ziekte van Parkinson voorkomt, bestaande uit aangedane en niet-aangedane eerstegraads familieleden. Het cohort...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37785

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Erasmus GPS
(Erasmus Genetische Parkinson Studie)

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Parkinsonisme, Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Internationaal Parkinson Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Etiologie, Genetische associatie studie, Koppelingsonderzoek, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Indentificeren van genetische varianten die predisposeren voor de ziekte van Parkinson, danwel de ziekte van Parkinson veroorzaken.
2. Karakteriseren van het klinische fenotype, geassocieerd met specifieke genetische varianten.

Secundaire uitkomstmaten

Frequentie van voorkomen van bekende mutaties bij de deelnemers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De recente ontdekking van genmutaties die Mendeliaanse vormen van de ziekte van Parkinson (ZvP) veroorzaken, zoals die in het α -synuclein, parkin, DJ-1, PINK1, en het LRRK2 gen, hebben nieuwe aanwijzingen in de ontstaansmechanismen van de ziekte geboden. Echter, geen van deze mutaties is veelvoorkomend in de Nederlandse populatie en de etiologie van de ziekte blijft hier bijna volledig onbekend. Recente grootschalige genome-wide association studies (GWA) hebben de rol van veelvoorkomende varianten in het α -synuclein en tau gen als risicofactoren voor de sporadische vormen van deze ziekte in de Europese populatie aangetoond. Echter, deze varianten vertonen een zeer lage penetrantie, en hoewel deze alleen verantwoordelijk zijn voor een gedeelte van de erfelijkheid van de ziekte op populatieniveau, verklaren deze niet de familiale aggregatie van de ZvP, aanwezig tot in 25% van de gevallen. Uit deze data blijkt dat de meeste genetische determinanten van de ZvP nog niet geïdentificeerd zijn in verschillende populaties, waaronder de Nederlandse. Derhalve bestaat er ruimte om nieuwe hoog-penetrante mutaties in een of meerdere ZvP-veroorzakende genen te ontdekken. De indentificatie van ZvP-veroorzakende genen is dringend nodig, daar deze genen mogelijk belangrijke aanwijzingen bieden over de pathogenese van de ziekte, de identificatie van biomarkers en over innovatieve therapeutische opties.

In het post-GWA tijdperk wint de aandacht voor families met ZvP, die een grote kans hebben op het dragen van hoog-penetrante mutaties, daarom nieuw terrein. De Nederlandse populatie lijkt erg geschikt voor familiale genetische studies, daar grote families nog vaak voorkomen, familiebanden hecht zijn, en er uitstekende genealogische gegevens beschikbaar zijn voor onderzoekers.

Doel van het onderzoek

De doelen van de studie zijn het vaststellen, karakteriseren en de longitudinale follow-up van een groot cohort van families waarbij de ziekte van Parkinson voorkomt, bestaande uit aangedane en niet-aangedane eerstegraads familieleden. Het cohort zal genealogisch en klinisch gekarakteriseerd worden. Daarnaast zal een bank van biologisch materiaal (DNA, RNA, plasma, serum, bloedcellen, fibroblasten) aangelegd worden. Het cohort, samen met de klinisch-genealogische database en de biologische bank zal een belangrijke bron van een aantal moleculair genetische studies zijn, gericht op de identificatie van nieuwe genetische determinanten van de ZvP.

Het cohort zal ook geschikt zijn voor het monitoren van de vroege, pre-klinische fase van de ziekte en voor de ontdekking van biomarkers (d.m.v. het gebruik van serum proteomics en metabolomics, genexpressie in kaart brengen, functionele beeldvorming, reuk-testen, neuropsychologische testen). Ten slotte, het cohort van niet-aangedane familieleden met verhoogd risico is een ideale populatie om neuroprotectieve strategieën te testen zodra deze beschikbaar komen.

Onderzoeksopzet

Schriftelijke toestemming wordt verkregen van alle deelnemers en het project is voorgelegd aan de Medisch Ethische Toetsings Commissie van het Erasmus MC. Van elke deelnemer willen we gedetailleerde klinische en genealogische gegevens verzamelen en 20 cc bloed afnemen voor de isolatie en opslag van serum, plasma, genomisch DNA en totaal RNA. Een deel van het bloedmonster zal ook opgeslagen worden in adequaat medium voor de toekomstige generatie van Epstein-Barr-virus getransformeerde lymfoblastoïde cellijnen.

Van cruciale individuen, zoals patienten van zeer grote families of zeer interessante fenotypes, zullen we ook een huidbiopt afnemen om primaire fibroblastlijnen te verkrijgen. Deze lijnen kunnen in de toekomst gebruikt worden ter voorbereiding van pluripotente (stamcel gelijkende) cellen (iPC), welke gedifferentieerd kunnen worden in dopaminerge neuronen om de ziekte in vitro na te bootsen. De klinische diagnose van de ziekte van Parkinson zal gesteld worden volgens de UK Brain Bank criteria, en de ernst van de ziekte wordt vastgesteld volgens de Unified Parkinson's disease rating scale, de SCOPA-COG, de FAB en de Hoehn-Yahr stadiering.

Inschatting van belasting en risico

We verwachten dat deelnemers aan deze studie geen serieuze risico's lopen. Het afnemen van een perifere veneus bloedmonster (max. 20 mL) is een routine, minimaal invasieve procedure, en zal worden uitgevoerd door een ervaren en gediplomeerde verpleegkundige of arts.

De neurologische en neuropsychologische onderzoeken zijn gestructureerd en zijn reeds uitgebreid getest, waarbij geen risico's naar voren zijn gekomen.

Een nadeel kan zijn dat er minimale kwetsuur en lokale gevoeligheid ontstaat op de plaats van afname van het bloedmonster of de huidbiopsie. Alle patienten worden gecontroleerd op goede stolling van het wondje. Tevoren wordt de huid verdoofd met een creme.

Een gedeelte van de patienten en familieleden zal gevraagd worden voor een huidbiopsie. Deze biopsie is een minimaal invasieve procedure, waarna enige littekenvorming kan optreden en er een kleine kans bestaat op een infectie.

Tijdens de interviews en de neuropsychologische testen, kan de deelnemers te allen tijde het onderzoek staken zonder opgave van reden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50-60
3015 GE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50-60
3015 GE Rotterdam
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)

- De probanden hebben de diagnose idiopatische ziekte van Parkinson, volgens de overeengekomen klinische criteria (familiaal of sporadisch).
- De familieleden van de probanden zijn eerste-, tweede-, of derdegraads verwant aan de probanden; ze hebben wel of niet de ziekte van Parkinson.
- De onverwante controles, inclusief hun eerstegraads familieleden hebben geen klinische tekenen van de ziekte van Parkinson en dementie.
- Alle deelnemers (probanden, familieleden, controles) zijn 18 jaar of ouder.
- Alle deelnemers (probanden, familieleden, controles) zijn van het mannelijk of vrouwelijk geslacht.
- Alle deelnemers (probanden, familieleden, controles) hebben getekend voor informed consent, alvorens deelname aan de studie. In het geval van wilsonbekwaamheid, bijvoorbeeld door cognitieve beperking, zal de wettelijk vertegenwoordiger om informed consent worden gevraagd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mensen die niet in staat zijn om te spreken of de nederlandse of engelse taal niet beheersen (om validiteit van de interviews te garanderen).
- Patienten met secundaire vormen van parkinsonisme (zoals medicatie-geïnduceerd, toxisch, vasculair, tumor)

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-05-2012
Aantal proefpersonen:	700
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL38860.078.11