

Onderzoek naar de mogelijke oorzaak van een verminderde aanmaak van eicellen en een verlaagde kwaliteit van embryo*s bij BRCA1/2 mutatie dragers die een IVF met PGD behandeling ondergaan

Gepubliceerd: 26-02-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het analyseren van de processen die gerelateerd zijn aan het optreden van DNA-schade tijdens de ontwikkeling van eicellen en embryo*s kort na bevruchting, welke verkregen zijn van BRCA1/2-mutatie draagsters, in vergelijking met controles, met behulp...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38833

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moleculaire studies naar verminderde ovariële reserve bij BRCA1/2 mutaties

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

ovariële reserve, verminderde eicelvoorraad

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF aanvraag wordt ingediend

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRCA1, BRCA2, IVF, moleculair, ovariële reserve, PGD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

a) het bepalen van de aanwezigheid van geprogrammeerde celdood, DNA-schade, verminderde spoeldraadvorming of andere celdelingsfouten in de bestudeerde biologische monsters in vergelijking met controles. b) het exploreren en identificeren van de moleculaire processen die geassocieerd zijn met verminderde ovariële reserve en eicel/embryo competentie in BRCA1/2-mutatie draagsters

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent werd gerapporteerd dat vrouwelijke BRCA1-mutatie draagsters die een hormoonbehandeling ondergaan in verband met fertiliteitspreservatie mogelijk minder eicellen produceren dan niet-draagsters. Indien dit bevestigd wordt in andere studies zou dit impliceren dat vrouwen die een IVF/PGD procedure ondergaan om overerving van de mutatie aan hun kinderen te vermijden, ook mogelijk minder eicellen produceren. Dit zou de kans op een succesvolle IVF/PGD procedure verminderen. In deze studie focussen we op de moleculaire mechanismen die mogelijk leiden een verminderde ovariële reserve. We veronderstellen dat

het herstellen van DNA-schade, waarin BRCA1 en BRCA2 een belangrijke rol spelen, nauw verbonden is met de rijping van eicellen. Deze stelling wordt ondersteund door het feit dat een verminderde hoeveelheid BRCA2 in dieren ook resulteert in een verminderde eicelrijping. Tevens leiden bestraling (hetgeen DNA beschadigd) en mutaties in ATM (een ander gen dat betrokken is bij herstel van DNA-schade) ook tot verminderde ovariële reserve.

Doel van het onderzoek

Het analyseren van de processen die gerelateerd zijn aan het optreden van DNA-schade tijdens de ontwikkeling van eicellen en embryo*s kort na bevruchting, welke verkregen zijn van BRCA1/2-mutatie draagsters, in vergelijking met controles, met behulp van immunohistochemie en RNA-seq technologie.

Onderzoeksopzet

Cumulus cellen, eicellen en embryo*s zullen worden verzameld van BRCA1/2-mutatie draagsters die een IVF/PGD behandeling ondergaan en gezonde controle vrouwen. Alleen rest-materiaal zal worden gebruikt, te weten abnormale of niet-bevruchte eicellen en embryo*s met een BRCA1/2-mutatie of een andere autosomaal dominante genetische aandoening (controle groep), of de embryo*s die niet overgezet worden naar de patiënt of worden ingevroren, vanwege onvoldoende kwaliteit. Immunohistochemische (IHC) kleuringen zullen worden verricht op het verzamelde materiaal om BRCA1/2 eiwitten aan te tonen of eiwitten die betrokken zijn bij de vorming van de spoeldraden tijdens de celdeling, DNA-schade herstel en geprogrammeerde celdood. Tevens zal RNA worden geïsoleerd om de algehele genexpressie in vergelijking met controles in kaart te brengen. De expressie data zal gecorreleerd worden aan de klinische data om moleculaire merkers te vinden die geassocieerd zijn met verminderde fertiliteit in vrouwen met een BRCA1/2-mutatie tijdens hormonale stimulatie.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie zal niet gepaard gaan met enig risico of extra belasting voor de patiënt. Voor deze studie zijn geen extra bezoeken, fysieke onderzoeken of andere testen, bloed monsters of ander biologisch materiaal nodig, anders dan welke reeds nodig zijn voor de IVF/PGD procedure die de vrouwen ondergaan. Deelname heeft geen effect op de IVF-behandeling van de patiënt op welke manier dan ook, tevens zal het onderzoek geen toegevoegde waarde hebben voor de patiënt in dit stadium van de studie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

- IVF/PGD behandeling voor een BRCA1/2 mutatie bij zowel mannelijke als vrouwelijke dragers
- IVF/PGD behandeling vanwege een autosomaal dominante genetische aandoening doorgegeven via de man
- IVF/ICSi behandeling voor mannelijke subfertiliteit

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eerdere diagnose van vrouwelijke subfertiliteit in de controle groep
- bekende erfelijke aandoening anders dan BRCA1/2 in de vrouw
- maligniteit in de voorgeschiedenis van de vrouw
- behandeling tegen kanker in de voorgeschiedenis van de vrouw
- niet beheersen van de nederlandse taal zodat patienten informatie niet begrepen kan worden

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 245

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 26-02-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	NL43360.000.13