

IBDome; identificatie van zeldzame varianten in kandidaatgenen en regulatoire mechanismen in familiale en sporadische gevallen van vroeg ontstane IBD (inflammatoire darmziekte)

Gepubliceerd: 22-11-2013 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Primair doel: Identificeren van zeldzame varianten in kandidaat-genen en regulatoire elementen in familiale en zeldzame pediatrische IBD. Secundair doel: Vaststellen van de functionele gevolgen van de geïdentificeerde genetische varianten in IBD. We...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41478

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IBDome

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

colitis ulcerosa of Crohn, ontstekingsziekte van de darmen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: genetische testen, IBD, jong ontstane

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificatie van zeldzame varianten in IBD kandidaat genen door het analyseren van verschillen in genetische profielen van patiënten en aangedane familieleden en tussen patiënten en gezonde familieleden.

We zullen klinische informatie (leeftijd diagnose, andere aandoeningen) correleren met de gevonden varianten van kandidaat genen en bekijken welke gevolgen dit heeft voor de pathofysiologie van IBD

Secundaire uitkomstmaten

Als we nieuwe diagnostische genen vinden, kan de afdeling Medische Genetica het sequencen van dit gen/deze genen in de standaard diagnostische tests toevoegen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische inflammatoire darmziekten (IBD) zoals colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, treffen 1:250 mensen van Europese afkomst. Hoewel de exacte oorzaak van IBD niet bekend is, wordt er wel gespeculeerd dat IBD optreedt in mensen met een bepaalde genetische aanleg als gevolg van een ongeregelde afweerreactie tegen darmbacteriën na een voorsnog onbekende stimulus uit de omgeving.

De vooruitgang in de wetenschap en technologie maken het mogelijk om op grote schaal genoom-brede associatie studies (GWAS) uit te voeren om genetische risico factoren op te sporen in een populatie en om interacties tussen genen en

omgeving vast te stellen die invloed kunnen hebben in het ontstaan van de ziekte. Met de resultaten van diverse genetische studies en de daaruit voortvloeiende functionele studies van genetische risicofactoren, heeft men nieuwe inzichten gekregen in het ontstaan van IBD.

GWAS studies hebben in de laatste 2-3 jaar diverse kandidaat-genen onthuld die van invloed kunnen zijn op IBD. Desalniettemin kunnen deze resultaten maar een deel (10-20%) van de erfelijke belasting verklaren. In de komende jaren zal er veel onderzoek gaan plaatsvinden in het verder analyseren en sequencen van deze kandidaat genen om de sporadische varianten en genen op te sporen. Ongeveer 1/10 tot 1/5 van de IBD patiënten wordt gediagnosticeerd met IBD op een leeftijd onder de 18 jaar. Omdat veel van deze studies gedaan worden in volwassen patiënten, zullen wij ons richten op onze unieke patiënten populatie van (familiaire) pediatrische IBD patiënten van zowel het UMC Utrecht (WKZ) als Erasmus MC Rotterdam (SKZ).

Doel van het onderzoek

Primair doel: Identificeren van zeldzame varianten in kandidaat-genen en regulatoire elementen in familiale en zeldzame pediatrische IBD.

Secundair doel: Vaststellen van de functionele gevolgen van de geïdentificeerde genetische varianten in IBD. We zullen klinische informatie (leeftijd diagnose, andere aandoeningen) correleren met de gevonden varianten van kandidaat genen en bekijken welke gevolgen dit heeft voor de pathofysiologie van IBD.

Onderzoeksopzet

Patiënten die in hun kinderjaren gediagnosticeerd worden met IBD zullen worden gerekruteerd in 2 academische centra, UMC Utrecht and Erasmus MC Rotterdam. Klinische gegevens zijn al beschikbaar. We zullen bloed afnemen van deze patiënten en het DNA analyseren. We zullen ook nieuw gediagnosticeerde patiënten includeren die volgens het EUOKIDS protocol gefenotypeerd worden.

Alle patiënten die als kind gediagnosticeerd zijn zullen gevraagd worden om mee te doen, specifiek patiënten met familiale en vroeg-ontstane IBD (diagnose op leeftijd jonger dan 5 jaar). Familieleden van patiënten met familiale IBD zal ook gevraagd worden mee te doen. Een venapunctie is een van de meest gebruikelijke procedures tijdens een check-up voor IBD. Als er toestemming is verleend, zullen we maximaal 10ml extra bloed afnemen tijdens de diagnostische venapunctie. Deelnemende familieleden zullen ook een venapunctie ondergaan om 10ml bloed af te nemen. In geval familieleden die NIET bekend zijn met darmklachten problemen hebben met bloedafname, kan een sputum afname ook volstaan. De hoeveelheid bloed zal maximaal 10ml zijn voor proefpersonen van 5 jaar of ouder, 4-10ml voor kinderen van 1-5 jaar en 2-5ml van kinderen jonger dan 1 jaar oud. Deze bloed afnames worden zo mogelijk tijdens routine afnames gepland.

Een vervolg vragenlijst zal gebruikt worden om ziekte verloop van de patient vast te leggen sinds de diagnose. Deelnemende familieleden zal ook gevraagd worden een vragenlijst in te vullen.

Na toestemming verkregen te hebben, zal uit het bloed DNA worden geïsoleerd in ons diagnostisch DNA lab.

Het doel van de studie is om ~300 kandidaat genen in maximaal 400 proefpersonen te sequencen, met de mogelijkheid de sequencing uit te breiden naar regulatoire elementen en complete exomen. Ondanks het analyseren van 300 kandidaat genen, is er een kans dat de oorzakelijke mutaties zich op andere locaties bevinden.

In patienten waarbij we geen oorzakelijke mutaties hebben gevonden in de 300 kandidaat genen, zullen we exomen en regulatoire elementen sequencen om de mutatie te vinden. DNA and medische informatie zal maximaal 20 jaar worden bewaard.

Inschatting van belasting en risico

Een venapunctie is een van de meest gebruikelijke procedures tijdens een check-up voor IBD. Als er toestemming is verleend, zullen we maximaal 10ml extra bloed afnemen tijdens de diagnostische venapunctie. Deelnemende familieleden zullen ook een venapunctie ondergaan om 10ml bloed af te nemen. Als niet-aangedane familieleden een probleem hebben met bloedafname, volstaat sputum als bron van DNA.

Er zijn geen risico's/ bijwerkingen van de bloedafname bij dit onderzoek te verwachten behalve dat de bloedprik pijn kan doen. We zullen geen extra bloed afnemen voor onze studie als de venapunctie moeizaam gaat of als het kind erg gestrest is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA

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) Diagnose van IBD volgens de IBD richtlijnen waarbij endoscopisch onderzoek en histologische afwijkingen sterk verdacht zijn voor IBD

(2) Leeftijd bij diagnose tussen de 0-17 jaar

(3) Familielid van een pediatrisch IBD patient

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen toestemming verkregen voor huidige studie. We zullen geen extra bloed afnemen voor onze studie als de venapunctie moeizaam gaat of als het kind erg gestrest is.

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:	23-04-2015
Aantal proefpersonen:	0
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2015
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

CCMO

ID

NL40100.041.12