

APC en Gedrag

Gepubliceerd: 15-11-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De bovenstaande studies suggereren dat een aantal afwijkingen in de Wnt-pathway de functie van de hersenen beïnvloeden, wat kan leiden tot herkenbare gedragsfenotypes. Gezien de belangrijke rol van APC in de Wnt-route, en meer specifiek, in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41579

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

n.v.t.

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen, congenitaal
- Cognitieve en aandachtsstoornissen en -afwijkingen

Synoniemen aandoening

Aandacht stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autistiforme stoornissen, Familiaire adenomateuze polyposis, Kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomst parameter is de SRS score die kan worden beschouwd als een continue variabele respons.

De primaire statistische aanpak zal bestaan **uit een standaard ANOVA statistieken voor de vergelijking van SRS score betekent tussen patiënten en controles, terwijl ook verstorende factoren (bijvoorbeeld geslacht en klinische lasten) worden meegenomen in de analyse.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autisme Spectrum Stoornissen

Alle Autisme Spectrum Stoornissen (ASS) zijn ontwikkelingsstoornissen, symptomen van ASS verschijnen in de vroege ontwikkeling van de patienten. De gebreken die ASD karakteriseren doen zich voor op het gebied van communicatie en sociale interactie. Samen met stijfheid, aandringen op gelijkheid en een neiging tot obsessief, repetitief gedrag, deze symptomen blijven vaak manifesteren gedurende het hele leven van de patient. Het autistisch spectrum varieert van ernstige gevallen (genoemd autisme of autistische stoornis) tot mildere vormen die de dwangmatige ontwikkelingsstoornis omvatten, de anders omschreven stoornissen(PDD-NOS) en het syndroom van Asperger.

ASS hebben een grote invloed op het menselijk welzijn en vertegenwoordigen een grote economische last voor onze samenleving. De lange termijn prognose van autisme is ongunstig. Over het algemeen wordt er gemiddeld veelal een neiging tot regressie gezien tijdens de kindertijd. Zelfs wanneer de beperking van de follow-up van autistische personen met een relatief betere cognitieve capaciteiten (IQ prestaties > 50), verwerft slechts ongeveer 12% een hoog niveau van onafhankelijkheid in de volwassenheid, 10% vereist een minimale mate van ondersteuning in het dagelijks leven, maar is in staat om bezit zijn van een baan, 19% nodig ondersteuning en begeleiding, maar heeft een zekere mate

van onafhankelijkheid buiten een gespecialiseerde verblijfplaats, 46% heeft behoefte aan een hoog niveau van ondersteuning binnen een gespecialiseerde residentiële instelling en 12% hebben behoefte aan hoog niveau ziekenhuiszorg.

Tot op heden is er geen behandeling voor ASS beschikbaar

Ondanks de enorme vooruitgang medische wetenschap in de afgelopen decennia, is het nog niet mogelijk om ASS te genezen. Farmacotherapie wordt soms gebruikt om ongewenste gedragingen, zoals prikkelbaarheid of agressief gedrag, te verminderen. Echter, tot op heden is er geen effectieve medicatie beschikbaar tegen de kern tekorten van ASS, zoals de sociale en communicatieve beperkingen. De belangrijkste reden voor het huidige gebrek aan een veilige en effectieve behandeling van ASS is dat de biologische processen die ten grondslag liggen aan deze groep van aandoeningen niet goed begrepen wordt. Het verbeteren van het inzicht in de biologie van ASS is een cruciale stap die nodig is voor de toekomstige ontwikkeling van betere en effectieve behandelmethoden.

Met de genoemde identificatie van zeldzame varianten is een nieuwe strategie mogelijk geworden. Het is nu mogelijk om een groep individuen die dezelfde genetische variant met fenotypische kenmerken hebben te vergelijken met een groep aan particulieren zonder dat bepaald genotype.

Stratificatie van de ASD bevolking zal waarschijnlijk de effectiviteit van de behandeling te verhogen.

Gebaseerd op de grondgedachte hierboven stellen wij voor dat:

1. Het bestuderen van de gedrags-fenotype van ASS monsters verzameld op basis van gedeelde genetische varianten, klinische fenotype van ASD te ontleden in een aantal gedrags-componenten en hun onderliggende genetische etiologie.
2. Het bestuderen van de neurobiologie van ASS monsters verzameld op basis van gedeelde genetische varianten kunnen identificeren specifieke neurobiologische trajecten die relevant zijn voor de (gedrags-onderdelen van) de ASD fenotype.

Het is bijvoorbeeld bekend dat mutaties in het MECP2 gen leiden tot een specifieke subtype van ASS, Rett Syndrome^{3, 25}. Meisjes met de MECP2 mutatie display karakteristieke ASD symptomen, waaronder stereotype bewegingen van de handen. Daarom kan men concluderen dat het MECP2 gen relevant is voor de ontwikkeling van stereotiep motor behavior⁷. Studies over de functie van MECP2 en de neurobiologische route, waarbij het betrokken is in de hersenen zullen dus waarschijnlijk licht te werpen op de onderliggende neurobiologie van stereotiep motorisch gedrag. In het beste geval leidt dit tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen en mogelijk kan deze kennis worden gebruikt om de interventie te richten op de subpopulatie van patiënten met ASD overheersende stereotiepe motorische bewegingen.

De noodzaak voor de identificatie van genetische varianten met gedragseffecten. Het gebied van autisme onderzoek en van het gehele gebied van de gedragswetenschap zou veel baat hebben bij de identificatie van genetische varianten in verband met specifieke gedrags-fenotypes. Deze omgekeerde fenotypering aanpak zal waarschijnlijk een beter inzicht opleveren van de

biologische onderbouwing van ASS en de fenotypische gedragsmatige componenten. Bovendien zou dit de eerste stap in de richting van de ontwikkeling van medicatie of andere interventies die specifiek zijn voor subgroepen van ASD patiënten.

Mutaties in het APC-gen, een centrale speler in de Wnt-pathway, leiden tot FAP

Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) is een autosomaal dominant erfelijke intestinale aandoening die wordt gekenmerkt door de ontwikkeling van dikke darm adenomateuze poliepen in de dikke darm. Zonder behandeling zal een progressie naar colorectale kanker plaatsvinden in bijna alle cases. De genetische etiologie van FAP is een autosomaal dominant en bestaat uit een mutatie in een gen gelokaliseerd op 5q21 die is uitgeroepen tot de adenomateuze polyposis coli (APC) gene¹². Het APC-gen speelt een centrale rol in de Wnt-route, een regelgevende pathway die van belang is voor tal van ontwikkelingsprocessen. APC vormt een multiproteïne complex dat β -catenine, een activator van de transcriptie van verschillende doelgroepen genen in de Wnt cascade downreguleert. Toen APC is verminderd in zijn functie, β -catenine kan ophopen en het genereren van abnormale expressie van diverse genen die van invloed belangrijke ontwikkelingsprocessen, met inbegrip van apoptose, migratie en differentiation¹⁴.

De Wnt pathway speelt ook een rol in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel system²⁸ zoals in het onderhoud en de functie van de volwassen brain.

Verschillende genen binnen deze pathway zijn in verband gebracht met ASS gevoeligheid; met name Wnt2 en EN2 ¹¹, hoewel de vereniging in deze genen was niet consistent gerepliceerd, zoals het geval is in de meeste kandidaat-gen studies in neuropsychiatrische aandoeningen. Recent werd aangetoond dat de APC is een belangrijke coördinator voor presynaptische en postsynaptische rijping door het verstrekken van Anchorage naar Neurexin en Neuroligin, waarin meer aanwijzingen voor een belangrijke rol van APC in de hersenen development²³.

Doel van het onderzoek

De bovenstaande studies suggereren dat een aantal afwijkingen in de Wnt-pathway de functie van de hersenen beïnvloeden, wat kan leiden tot herkenbare gedragsfenotypes. Gezien de belangrijke rol van APC in de Wnt-route, en meer specifiek, in de synaptische rijping, is het niet onwaarschijnlijk dat een verminderde functie van het APC-gen kan worden geassocieerd met neurologische aandoeningen.

Bovendien, een recente retrospectieve case-control studie (autistische personen versus controles) rapporteerde een significante associatie van het APC gen variatie in cases³⁰. Gezien deze verenigingen, het doel van de huidige studie is te onderzoeken of de APC mutatie, in verband met FAP, leidt ook tot een gedrags-fenotype

Hypothese: Dragers van FAP-geassocieerde APC mutaties vertonen een hogere mate van abnormaal gedrag in het autistisch spectrum in vergelijking met controles met de APC wild type allelen.

- Gedragskenmerken van de 100 patienten in de onderzoeksgroep met FAP bij wie de APC mutatie genetisch is bevestigd, worden vergeleken met twee controlegroepen:

1:100 op leeftijd gematchte normale, gezonde broers en zussen zonder de APC mutatie en zonder darmziekte
e.

Onderzoeksopzet

Een twee-staps gedrags-beoordeling-protocol

De eerste fase van gedrags-onderzoek zal uitgevoerd worden met behulp van een vragenlijst toegezonden bij brief post en worden ingevuld door de ouders of verzorgers, alsmede de proband.

Voor de gedrags-beoordeling van de eerste fase zal worden gebruikt:

1. Sociale responsiviteit Scale (SRS10), een schriftelijke 65 item vragenlijst.

Een zelfverslag zal worden ingevuld door de deelnemer en een verwijzing verslag zal worden ingevuld door de ouders of verzorgers van de deelnemers. De SRS is goed gevalideerd tegen de gouden standaard klinische beoordeling voor autisme diagnose, de ADI-R en de ADOS20, 21.

2. Child Behavior Checklist (CBCL), een schriftelijke 103 item vragenlijst.

Weer een zelfrapportage (Youth Self Report, YSR) evenals een ouderlijke verslag (CBCL) zal worden Gebruikt.

3. Wereldwijde onderzoek van sociaal-economische en educatieve niveau van het kind en hun ouders. Leeftijd van elke ouder bij de geboorte van het kind zal worden gevraagd. Beoordeling van de klinische last te worden ingevuld door ouders en kinderen.

De tweede fase van de beoordeling protocol betreft uitsluitend de proefpersonen die SRS scores hebben in de klinische range. Dit kan wijzen op de aanwezigheid van een autisme spectrum stoornis. In dit stadium is het moeilijk om te voorspellen wat de juiste verhouding van de deelnemers zal klinische bereik SRS scores hebben en dus zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan de tweede beoordeling.

De gedrags-beoordeling van de tweede fase zal bestaan **uit een standaard klinische evaluatie, volgens de richtlijnen van goede klinische praktijken. Dit onderzoek zal bij de deelnemers met SRS scores die binnen de klinische range vallen uitgevoerd worden door een kinder-en jeugdpsychiater. Zonodig zal een DSM-IV gebaseerde diagnose gesteld worden en adequate medische zorg zal worden aangeboden.

Inschatting van belasting en risico

nvt

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 Meibergdreef 9
Amsterdam 1100 AZ
NL

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)

Familial adenomatous polyposis (FAP) met aangetoonde mutatie in het APC-gen
Leeftijd 8 t/m 25 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen Informed Consent verkregen of mogelijk

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-01-2012
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
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	NL36177.018.11