

Een studie naar het effect van genetische variatie in autisme

Gepubliceerd: 25-03-2015 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Consistent met deze hypothesen zijn de doelstellingen van deze studie als volgt: 1. Identificatie van nieuwe genetische varianten die het risico op ASD verhogen met gebruik making van verschillende erfelijkheidsmodellen (dominant, recessief,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ontwikkelingsstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genen voor autisme

Aandoening

- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Autisme spectrum stoornissen, Pervasieve ontwikkelingsstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autismen, Diepgaande fenotypering, Genetische variatie, Genoom sequencerings

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksvariabele is het verschil in genetische variatie in de ASD patiënten en hun ouders / siblings die niet aangedaan zijn.

De tweede onderzoeksvariabele is het verschil in gedragsmatig functioneren (het fenotype) waarbij patiënten met een specifiek genetische variant zullen worden vergeleken met familieleden zonder dezelfde genetische variant.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Autisme spectrum stoornissen (ASDs) zijn ernstige geestelijke stoornissen die gekenmerkt worden door defecten in de communicatie en sociale interactie. Samen met rigiditeit en repetitief gedrag blijft dit complex van symptomen aanwezig gedurende het gehele leven van aangedane personen. Het huidige inzicht in de neurobiologische achtergrond van ASDs is zeer beperkt waardoor er thans nog geen adequate behandelingen bestaan voor de kerndefecten van deze stoornis. Onderzoek heeft onomstotelijk aangetoond dat autisme grotendeels (>90%) erfelijk bepaald wordt; desalniettemin blijkt het ontzettend moeilijk om specifieke genetische risicovarianten te identificeren. In de recente jaren is echter een enorme vooruitgang geboekt op dit terrein; er wordt een groeiend aantal zeldzame genetische varianten gevonden die, hoewel weinig voorkomend in de bevolking, wanneer aanwezig een groot effect hebben op het risico op autisme. Wanneer deze zeldzame varianten als groep beschouwd worden verklaren ze naar schatting 5 - 15% van alle autisme. Genetisch onderzoek is daarom onderdeel geworden van de standaard klinische diagnostiek bij ASD.

Er zijn in de klinische praktijk drie problemen die de motivatie vormen voor dit onderzoeksvoorstel.

Ten eerste; een etiologische diagnose kan op dit moment gesteld worden in een minderheid van ASD patienten. Een verklarende diagnose is onder andere belangrijk ten aanzien van de prognose, de acceptatie en het plannen van de levensloop. Dit voorstel beoogt nieuwe genetische risico varianten te

identificeren waardoor de opbrengst van klinisch genetisch onderzoek verbeterd zal worden en een verklarende, etiologische diagnose gegeven kan worden aan een groter aantal ASD patienten.

Ten tweede: de belangrijkste reden voor het gebrek aan een effectieve behandeling voor ASD is dat de onderliggende biologische mechanismen nog niet goed begrepen worden. Het ontdekken van genetische risico varianten, het doel van deze studie, geeft een unieke "bottom up" benadering om die biologie beter te doorgronden. Als een gen geassocieerd wordt met autisme kan vervolgens de functie en expressie patroon van het gecodeerde eiwit worden bestudeerd. Dit kan cruciale informatie opleveren ten aanzien van de kennis van de biologie van autisme en daarom noodzakelijk is om nieuwe wegen voor de ontwikkeling van behandelopties mogelijk te maken.

Ten derde, de heterogeniteit van de studie bevindingen in autisme suggereert dat ASD niet het gevolg is van een eenduidige etiologische factor, maar waarschijnlijk opgedeeld kan worden in verschillende etiologische mechanismen (met eenzelfde ziektebeeld als gevolg). Bevindingen van de laatste jaren laten zien dat verschillende autisme risico genen convergeren in een beperkt aantal neurobiologische mechanismen. Het is waarschijnlijk dat verschillende etiologieën ook specifieke behandelstrategieën impliceren. Echter het totaal aantal risicogenen wordt heel groot geschat met slechts een klein deel dat tot nu toe is geïdentificeerd, en op grond van de huidige gegevens kan het merendeel van de patiënten nog niet worden getypeerd naar genetische etiologie. Dit is een ander grote hindernis op de weg naar op de individuele persoon afgestemde behandeling. Het vinden van risico varianten voor autisme, het doel van deze studie, is een noodzakelijke stap richting het onderscheiden van etiologische subtypes binnen de populatie van ASD patienten.

Concluderend kan gesteld worden dat ASDs een groep van ernstige mentale stoornissen is. Ons huidige inzicht in de onderliggende biologie is zeer beperkt hetgeen een groot obstakel is voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen. In recente jaren is het begin van een doorbraak gemaakt t.a.v. de identificatie van genetische risicovarianten voor ASD. Het huidige voorstel beoogt nieuwe risico varianten voor autisme te vinden (core cohort, first stage) en via de tweede fase studies (second stage subsamples) de genetische associatie te bevestigen en het effect op het autisme phenotype te verhelderen.

Hypotheses

- 1) Nieuwe, tot dusver niet geïdentificeerde genetische varianten die zeldzaam zijn in de populatie kunnen substantieel bijdragen aan de kwetsbaarheid voor ASD op individueel niveau. Deze varianten kunnen de novo zijn of overgeërfd.
- 2) Specifieke genetische varianten kunnen geassocieerd worden met specifieke neuropsychiatrische ASD phenotypes.

Doel van het onderzoek

Consistent met deze hypotheses zijn de doelstellingen van deze studie als volgt:

1. Identificatie van nieuwe genetische varianten die het risico op ASD verhogen met gebruik making van verschillende erfelijkheidsmodellen (dominant, recessief, interactie).
2. Bepalen van de relatie tussen specifieke varianten en pathologisch gedrag, i.e. profiel van neuropsychiatrische symptomen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een non-intervention study die in twee fases wordt uitgevoerd. De studie omgeving is de afdeling psychiatrie in het UMC Utrecht waar een goede stroom van kinderen is die verwezen worden vanwege gedragsmatige problemen en een verdenking op een mogelijke autisme spectrum stoornis.

Voor deze kinderen wordt een "standaard klinische zorg" diagnostische procedure gebruikt met o.a. gestandaardiseerde diagnostische instrumenten en bloedonderzoek voor klinisch genetisch onderzoek naar o.a. Fragiele X.

De duur van deze studie zal naar schatting 8 jaar zijn; gezien de aanwas van nieuwe ASD patienten in onze afdeling verwachten we ongeveer 40% van het beoogde fase 1 "core cohort" sample te hebben gerecruteerd in 3 jaar, dit zal voldoende data genereren dat een start gemaakt kan worden met het selecteren van families voor de fase 2 studies, terwijl intussen doorgedaan kan worden met het completeren van de werving voor het fase 1 "core cohort".

Schematisch ziet de opzet er als volgt uit:

Fase 1, "core cohort": inclusie van 1000 patient-ouder trios via standaard klinische zorg.

Vanaf jaar drie: genoom analyse in dit cohort, op basis van genetische bevindingen en/of familie structuur zullen vervolgens in totaal 350 families worden benaderd voor fase 2.

Fase 2 bestaat uit 4 samples waarin nader genetisch onderzoek (subsamples a, b, en c, in totaal 150 families) en nader fenotypisch onderzoek ("deep phenotyping study", in totaal 200 families).

FASE 1 bestaat uit het recruteren van een grote sample (n=1000) ASD patienten en hun biologische ouders via de kliniek (kliniek en polikliniek van de afdeling psychiatrie van het UMC Utrecht) . Wat betreft fenotypering impliceert deelname aan deze studie geen extra belasting voor de patient; i.e. patienten die niet wensen deel te nemen aan de studies worden evenveel belast. In fase 1 van de studie worden ook ouders gevraagd om bloed te geven voor DNA extractie; dat is wel een extra belasting t.a.v. standaard klinische zorg.

Alle deelnemers en hun ouders zullen expliciet aan de start worden geïnformeerd dat, mits ze daartoe consent hebben gegeven, ze opnieuw benaderd kunnen worden voor deelname aan fase 2 van de studie.

FASE 2. De selectie voor fase 2 is op twee parameters gebaseerd:

- Structuur van de familie (i.e. patienten met twee of meer 2e graads familieleden met ASD) en / of de ernst van de ASD in de patient. Op basis van deze gegevens zullen 150 families benaderd worden voor deelname aan fase 2 in een van de "family subsamples a,b,c". Voor deelname aan fase 2 wordt een nieuw consent gebruikt.
- Genetische bevindingen. Ongeveer 200 families zullen worden gevraagd om deel te nemen aan een diepergaand fenotypisch onderzoek in de "deep phenotyping subsample". Belangrijk in dit verband is dat feed-back over de bevindingen van het genetisch onderzoek niet afhangt van de deelname aan deze studie; genetisch onderzoek vindt plaats als deel van de klinische zorg, terugkoppeling van de bevindingen is daar een geïntegreerd onderdeel van.

Inschatting van belasting en risico

Het risico voortvloeiend uit de deelname aan deze studie is minimaal en hangt samen met de venapunctie. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de patienten sowieso een bloedafname ondergaan, dit is onderdeel van normale klinische zorg.

Er is feitelijk geen extra belasting voor patiënten die deelnemen aan deze studie, behoudens aanvullend onderzoek indien geselecteerd voor de "deep phenotyping subsample".

Voor ouders, familieleden en onaangedane sibs betekent deelname aan de studie wel een extra belasting in de vorm van een bloedafname waarvoor doorgaans geen klinische motivatie bestaat en het invullen van vragenlijsten / beantwoorden van diagnostische vragen.

Op bladzijdes 22, 28 en pags 32 - 40 van het protocol wordt een gedetailleerde beschrijving gegeven van belasting en risico. De mate van belasting is sterk afhankelijk van het al dan niet geselecteerd worden voor een van de fase 2 studies. Globaal gezien ben ik van mening dat de belasting gering is en in verhouding staat met de wetenschappelijke opbrengst van deze studie.

Deelname aan de studie levert geen duidelijk individueel voordeel op; echter de kennis die wordt verworven met deze studie zal bijdragen aan het begrip van autisme (en andere neuropsychiatrische stoornissen) en dat is relevant voor alle patienten en hun familie. Betekenisvolle, wetenschappelijk relevante resultaten kunnen uitsluitend worden behaald door het vergelijken van ASD patienten en gezonde controles.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

Diagnose van een autisme spectrum stoornis in de patient, volgens de DSM-IV (APA 1994) of DSM-5 criteria, diagnose gesteld door een ervaren clinicus.
Leeftijd van patient tussen 5 en 25 jaar.
Beschikbaarheid van tenminste een biologische ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patient jonger dan 5 of ouder dan 25 jaar
Familieleden van de patient: geen leeftijdsexclusie criteria
Epilepsie en/of mentale retardatie zij geen reden voor exclusie
Bekende genetische stoornissen bij start

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 4500

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL45866.041.13