

Klinische inventarisatie en identificatie van (modulerende) ziekte genen voor bewegingsstoornissen gebruik makend van next generation sequencing

Gepubliceerd: 11-07-2014 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De hoofddoelen van dit onderzoek zijn 1) Het maken van een klinische inventarisatie van alle bewegingsstoornis patienten die gezien worden bij de polikliniek van de afdeling Neurology van het UMCG, 2) het identificeren van nieuwe (modifier) ziekte...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42121

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Next Generation Sequencing in bewegingsstoornissen

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Bewegingsstoornis, dystonie en ataxie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Fonds en NutsOhra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bewegingsstoornissen, exome sequencing, genetica, klinische inventarisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Klinische inventarisatie van Nederlandse bewegingsstoornis patiënten
- 2) Het identificeren van de betrokken ziektegenen
- 3) Het maken van een fenotype-genotype correlaties
- 4) Moleculaire studies in patiënt-afkomstige iP cells.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Verbeteren van de diagnostiek en genetische counseling van bewegingsstoornis patiënten en hun familieleden
- 2) Verbeteren van onze kennis over de ziekte pathologie door functionele karakterisatie van de gevonden (modifier) ziekte genen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bewegingsstoornissen zijn vaak progressive dominant of recessief overerfbare aandoeningen die specifieke delen van het brein aantasten. Dit leidt tot verstoring van het evenwicht, de coordinatie van het gebruik van de armen en benen en soms ook van spierspanningen. Dit werk richt zich voornamelijk op het bewegingsstoornissen (spino-) cerebellaire ataxie, dystonie and essentiële tremor. Deze aandoeningen zijn klinisch en genetisch erg heterogeen, en tot nu toe zijn er meer dan 30 cerebellaire ataxie, 15 dystonie en 1 ziektegen voor tremor gevonden. Ondanks het vrij hoge aantal geïdentificeerde ziektegenen blijft toch ongeveer 40% van de patiënten met een van deze bewegingsstoornis zonder genetische diagnose. Dit leidt vaak tot onduidelijkheid in de klinische diagnose en prognose voor zowel de behandelend arts als de betrokken patient.

Doel van het onderzoek

De hoofddoelen van dit onderzoek zijn 1) Het maken van een klinische inventarisatie van alle bewegingsstoornis patienten die gezien worden bij de polikliniek van de afdeling Neurology van het UMCG, 2) het identificeren van nieuwe (modifier) ziekte genen die de verschillende bewegingsstoornissen kan onderliggen en 3) het koppelen van de klinische data met de genetisch data in een gestructureerde database.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-therapeutische studie, die zal leiden tot diagnoses die op een ander wijze niet te stellen zijn en mogelijk tot een behandelbare etiologische verklaring leidt.

We verzamelen patiënten met een familiale of sporadische bewegingsstoornis die gezien worden op de patiënten kliniek van de afdeling Neurologie van het UMCG. Het aantal te includeren patiënten en familieleden hangt af van een aantal factoren zoals 1) de erfelijke component of de aandoening 2) de familiestructuur en 3) het aantal beschikbare familieleden. Dit aantal zal dus per case verschillen en kan erg lastig van te voren ingeschat worden. Voor de genetische analyse worden de familieleden ingedeeld op hun ziekte status (aangedaan of niet-aangedaan). Het onderzoek richt zich met name op volwassenen echter in sommige bewegingsstoornissen met een recessieve erfelijke component kan het zijn dat de symptomen al vanaf kindertijd zich openbaren. In deze families kan niet anders dan gewerkt worden met minderjarige patiënten om het ziektebeeld op te helderen. Het stellen van een etiologische diagnose komt de (minderjarige)patiënt en zijn familie altijd ten goede, hetzij doordat een behandeling voorhanden komt, dan wel dat ouders geïnformeerde reproductieve keuzes kunnen maken.

We zullen een digitale klinische inventarisatie maken van alle verzamelde bewegingsstoornis patiënten en een extensieve genetische analyse uitvoeren op het genomische DNA van de betrokken patiënten en hun familie leden. Hier zullen we genoom wijde genotypering profielen maken, shared haplotype analyses uitvoeren en het DNA sequencen gebruikmakend van exome analyse of targeted sequencing van potentiële ziekte gen panels. In speciale gevallen zal een MRI nodig zijn om een goede klinische diagnose te stellen en te helpen bij het valideren van onze genetische bevindingen.

Wanneer er geen genetische diagnose gesteld kan worden vanuit het DNA sequencing, zal ook RNA-sequencing (indien mogelijk en als de patient hiervoor toestemming geeft) toegepast worden om de genetisch diagnose te stellen. Deze laag van informatie zal cruciale inzichten geven in welke genetische variaties, transcript levels veranderen en daarbij mogelijk ziekte veroorzakend zijn.

Het DNA materiaal van patiënten en hun familieleden waarbij we niet in staat zijn om zelf de genetische diagnose te stellen zal in speciale gevallen doorgestuurd worden naar een internationale collaborator. Deze samples zullen dan gebruikt gaan worden in zogenoemde GWAS studies of gescreend worden voor mutaties in nieuwe ziekte genen. Het doel is om de kans op een genetische diagnose te vergroten.

Daarnaast zullen induced pluripotente stamcellen (iPS) gemaakt worden van huidcellen/fibroblasten van patiënten waarin het ziekte gen geïdentificeerd is. Deze cellen zullen gebruikt worden voor verdere moleculaire en transcriptoom analyses.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen risico geassocieerd met deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Oostersingel entrance 47
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Oostersingel entrance 47
Groningen 9700 RB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patient: Patient met diagnose bewegingsstoornis

Familie lid: Familie lid van een patient met de diagnose bewegingsstoornis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patient: Geen patient met diagnose bewegingsstoornis

Familie lid: geen familie lid van een patient met de diagnose bewegingsstoornis

Geen informed consent terug gestuurd

(Ernstige) mentale stoornis

De Nederlandse taal niet goed begrijpen

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 gestart

(Verwachte) startdatum:	01-09-2014
Aantal proefpersonen:	1000
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL48444.042.14