

# Moleculair onderzoek naar verminderde ovarieele reserve en embryo kwaliteit bij BRCA1/2 mutatie draagsters

Gepubliceerd: 15-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Met dit onderzoek willen wij de associatie tussen BRCA1/2-mutaties, DNA schade, apoptose en eicel/embryo kwaliteit onderzoeken, gebruikmakende van ongerijpte germinale vesicle dragende eicellen (GV), ongerijpte metafase 1 eicellen (MI), gerijpte niet...

|                             |                                                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                          |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                          |
| <b>Type aandoening</b>      | Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44516

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

BRCA1/2 , ovarieele reserve en embryo kwaliteit (ORCA)

### Aandoening

- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal
- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Borstaandoeningen

### Synoniemen aandoening

erfelijke borstkanker; subfertiliteit

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

**Overige ondersteuning:** particuliere stichting

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Borstkanker, BRCA gen, Embryo kwaliteit, Ovarieele reserve

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Morfologie en de aanwezigheid van apoptose, DNA-schade en chromosomale afwijkingen in de (on)gerijpte oöcyten en embryo\*s van BRCA1/2-mutatie draagsters in vergelijking met oöcyten en embryo\*s van de controles.

### Secundaire uitkomstmaten

nvt

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Eerder is aangetoond dat vrouwen met een BRCA1-mutatie minder rijpe eicellen produceren wanneer ze hormonaal gestimuleerd worden in vergelijking met vrouwen die de mutatie niet dragen. Muizen met een Brca1-mutatie hebben ook minder primordiale follikels in hun eierstokken en deze eicellen en het omliggende weefsel vertoont ook meer DNA schade. Daarnaast is er ook aangetoond dat bij Brca1-mutante embryo\*s meer numerieke en structurele chromosomale afwijkingen gevormd worden na blootstelling aan  $\gamma$ -straling in vergelijking wild-type en heterozygote embryo\*s van eenzelfde moeder. Deze resultaten suggereren dat vrouwen met een BRCA1-mutatie, die in vitro fertilisatie (IVF) ondergaan, al dan niet gevolgd door pre-implantatie genetische diagnose (PGD) ter voorkoming van de overdracht van hun mutatie aan hun nakomelingen, een verminderde kans hebben op een succesvolle IVF(/PGD) procedure. Deze resultaten suggereren ook dat de kwaliteit van de embryo\*s van vrouwen met een BRCA1-mutatie verminderd zou zijn. Echter op dit moment is het mechanisme achter deze klinische observaties nog niet duidelijk. Wij veronderstellen dat een verminderde ovariële reserve het gevolg is van een toename in DNA schade in de eicellen dat leidt tot een toename in geprogrammeerde celdood (apoptose) en chromosomale instabiliteit induceert. Dit is aannemelijk aangezien BRCA1 en BRCA2 eiwitten een belangrijke rol spelen in de herstel van DNA schade.

### Doel van het onderzoek

Met dit onderzoek willen wij de associatie tussen BRCA1/2-mutaties, DNA schade, apoptose en eicel/embryo kwaliteit onderzoeken, gebruikmakende van ongerijpte germinal vesicle dragende eicellen (GV), ongerijpte metafase 1 eicellen (MI), gerijpte niet-bevruchte metafase 2 eicellen (MII) en mutatie dragende embryo\*s uit de vroege-ontwikkelingsfase van BRCA1/2-mutatie draagsters in vergelijking de controle groep.

## **Onderzoeksopzet**

Prospectieve cohort studie.

Voor deze studie zullen (on)gerijpte eicellen en embryo\*s verzameld worden van vrouwen die IVF/PGD ondergaan. Er zal enkel gebruik gemaakt worden van restmateriaal, nl. GV, MI, onbevruchte MII eicellen en embryo\*s met een BRCA1/2-mutatie of met een andere genetische aandoening, zoals gediagnosticeerd door PGD. Om de kwaliteit van de eicellen en embryo\*s te bepalen zal er gekeken worden naar hun morfologie tijdens de IVF/PGD procedure. Aan de hand van immunocytochemische kleuringen van het verzameld materiaal zal gekeken worden naar DNA schade en apoptose. SNP arrays zullen gebruikt worden om gehele genomen te testen op structurele en numerieke chromosomale afwijkingen en te achterhalen of deze afkomstig zijn van de moeder of vader.

## **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 6229HX  
NL

# Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25  
Maastricht 6229HX  
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 mannelijke of vrouwelijke dragers (Test groep en Controle groep A)  
-IVF/PGD behandeling vanwege een autosomaal dominante genetische aandoening doorgegeven via de man (zoals maar niet beperkt tot de ziekte van Huntington of Marfan syndroom) of beide partners zijn drager van een autosomaal recessieve genetische aandoening (zoals maar niet beperkt tot taaislijmziekte (cystische fibrose) of spinale musculaire atrofie (Controle groep B)

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende erfelijke aandoening anders dan BRCA1/2-mutatie bij de vrouw
- Bekende genetische afwijkingen in de vrouw die leiden tot een verminderde ovariële reserve: dragers van het fragiele X syndroom of afwijkingen van het X-chromosoom
- Erfelijke aandoeningen bij de man die gekend zijn de ontwikkeling van de embryo te beïnvloeden
- Maligniteit in de voorgeschiedenis van de vrouw

- Endocriene of metabole afwijkingen (hypofyse, bijnier, alvleesklier, lever of nier)
- Behandeling tegen kanker in de voorgeschiedenis van de vrouw of man
- Niet beheersen van de Nederlandse taal zodat patiënten informatie niet begrepen kan worden

## Onderzoekopzet

### Opzet

|                  |                                                     |
|------------------|-----------------------------------------------------|
| Type:            | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |
| Onderzoeksmodel: | Anders                                              |
| Toewijzing:      | Niet-gerandomiseerd                                 |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd                             |
| Controle:        | Geneesmiddel                                        |
| Doel:            | Algemeen wetenschappelijk                           |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-02-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 104                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 15-01-2015                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 31-03-2016                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2016

Soort: Amendement

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     | NL50432.000.14 |