

Moleculaire phenotypering van MCA/ID patiënten voor verbeterde diagnose

Gepubliceerd: 17-02-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

- Het gebruik van "molecular phenotyping" om de diagnose van MCA/ID-patiënten in de kliniek te verbeteren- Het ontdekken van pathogene mechanismes en nieuwe ziekte-geassocieerde genen bij MCA/ID-patiënten. Met onze "Moleculaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45939

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moleculaire phenotypering van MCA/ID patiënten

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Aangeboren afwijkingen, ontwikkelingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: NWO Vici aan prof. E.Cuppen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATAC-Seq, ChIP-Seq, RNA-Seq, Structurele genoomvariatie, WGS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deze studie zal genomics data genereren van patiënt-ouder trios op DNA, RNA en epigenome niveau. Deze data zal helpen bij beter bepalen van een diagnose in deze groep patiënten. Hierdoor kunnen resultaten uit deze studie helpen bij het stellen van een klinische diagnose: dit wordt dan verder geleid aan de betrokken klinisch geneticus.

Secundaire uitkomstmaten

Deze studie kan ook resulteren in het identificeren van nieuwe genen en mechanismen die belangrijk zijn voor de etiologie van MCA/ID.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met Multiple Congenitale Afwijking en Intellectuele Disabiliteit (MCA/ID) blijven vaak zonder diagnose in de huidige klinische setting. Vaak wordt MCA/ID veroorzaakt door complexe structurele variatie in het genoom. Het is bewezen dat MCA/ID patiënten een hoge frequentie van genoom-inbalans hebben door Copy Number Variations (CNVs) (Girirajan et al. Plos Genetics 2011, Gilissen et al., Nature 2014). Maar er zijn gevallen bekend van gebalanceerde structurele variatie die niet te detecteren is met standaard SNP array of andere methoden (Gilissen et al., Nature 2014). Bovendien is het bij deze aandoeningen zeer lastig uitsluitsel te geven over het pathogene mechanisme van de aandoening, aangezien vaak meerdere genen betrokken zijn bij de structurele genoomvariatie. Deze herschikkingen van het DNA kunnen leiden tot misexpressie van bepaalde genen of in een verandering in het non-coderende deel van het genoom (promoters/enhancers bijv.) (e.g. van Heesch et al., Cell Reports 2014). Door data-integratie van Whole-Genome Sequencing, RNA-Seq en ChIP-Seq data hopen wij in deze studie de diagnose van deze patiëntengroep te verbeteren en pathogene mechanismes in deze patiëntengroep te identificeren.

Doel van het onderzoek

- Het gebruik van "molecular phenotyping" om de diagnose van MCA/ID-patiënten in de kliniek te verbeteren
- Het ontdekken van pathogene mechanismes en nieuwe ziekte-geassocieerde genen bij MCA/ID-patiënten.

Met onze "Moleculaire phenotyping" aanpak willen we een combinatie van whole-genome sequencing (WGS), RNA-sequencing (RNA-Seq) en chromatine-conformatie sequencing technieken (ChIP-Seq en ATAC-Seq) inzetten om complexe genoomphenotypes van MCA/ID patiënten te kunnen ophelderen. Met WGS kunnen we beter de structurele variatie in kaart brengen. RNA-Seq stelt ons in staat de verandering in genexpressie tussen patienten en ouders in te zien. ChIP-Seq voor bepaalde histone markers kenmerkend voor promotoren en enhancers stelt ons in staat de veranderingen van genoomregulatie buiten het coderende deel van het genoom in kaart te brengen. Deze integratieve approach van data-verzameling stelt ons in staat beter in te zoomen op kandidaat-genen die voor het MCA/ID phenotype belangrijk zijn. Op deze wijze dragen wij, naast de verbeterde diagnosekans, ook bij aan het onderzoek aan de etiologie van MCA/ID.

Onderzoeksopzet

- Selectie van MCA/ID patiënten zonder specifieke diagnose uit reguliere diagnostiek door de afdeling Genetica UMCU (zie onderzoekspopulatie voor meer details)
- Bloedafname van patiënt (6 ml) en ouders (20 ml).
- isolatie van PBMCs uit het bloed voor DNA, RNA en Chromatine isolatie
- DNA isolatie en Next Generation Sequencing (NGS) WGS op het Illumina X-10 platform
- mRNA isolatie (polyA-isolatie) en RNA-sequencing op het Illumina NextSeq platform (Utrecht Sequencing Facility)
- Chromatine isolatie en ChIP voor H3K4-trimethylatie (actieve promotors) en H3K27-acetylactie (actieve enhancers), ChIP-Sequencing op NextSeq platform. Eventueel aangevuld met ATAC-Seq (methode om open/actief chromatine aan te tonen).
- Data mapping en analyse ism. Bioinformatics team Cuppen Lab (Dr. Ies Nijman, Dr. Joep de Ligt, Sander Boymans)
- Identificeren van pathogene events van de geïntegreerde data
- Rapporteren van de data in wetenschappelijke tijdschriften, in bepaalde gevallen: terugkoppelen bevindingen naar de klinische Genetica t.b.v. verbeterde diagnose.

Inschatting van belasting en risico

De enige invasieve procedure is bloedafname: het risico bij deze routinematige procedure is minimaal. Zie ook sectie E voor meer details.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Universiteitsweg 100
Utrecht 3584 CG
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Universiteitsweg 100
Utrecht 3584 CG
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)

- * Patient heeft MCA/ID en is al in behandeling in de klinische diagnostiek bij het UMCU.
- * Patient heeft geen diagnose gekregen uit de huidige reeks beschikbare diagnostische tests (aCGH, WES)
- * Beide ouders zijn beschikbaar en stemmen in met bloedafname

- * Ouders geven toestemming voor de patient

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ouders geven geen toestemming voor de (wilsonbekwame) patient
- * MCA/ID patient heeft een reeds beschreven causale structurele variant (i.e. de patient heeft al een diagnose gekregen: ons cohort focuseert zich op ongediagnoseerde MCA/ID patienten).
- * 1 of meer van de ouders zijn niet beschikbaar voor bloedafname
- * Patienten zijn jonger als 2 jaar
- * Bloedafname van de patient is niet mogelijk om medische redenen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-10-2016
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-08-2017
Soort:	Amendement
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	NL55260.041.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	19-04-2018
Totaal aantal deelnemers:	110