

Nieuwe syndromen in oude genen; fenotypen veroorzaakt door mutaties in CREBBP en EP300 die niet overeenkomen met Rubinstein-Taybi syndroom.

Gepubliceerd: 10-08-2018 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Inzicht krijgen in de biologische pathways die beïnvloed worden door de CEEEx30/31 mutaties.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CEEx studie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

aan het einde van exon 30 of het begin van exon 31), verstandelijke beperking tgv een mutatie in CEEEx30/31 (CREBBP of EP300)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CREBBP, EP300, genotype-fenotype correlatie, verstandelijke beperking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We zullen de effecten van de CEEEx30/31 mutaties vergelijken met of RSTS patiënten, patiënten met een duplicatie van CREBBP (dup 16p13.3) of EP300 (dup 22q13.2), en gezonde controles wat betreft i) gen expressie dmv RNA-Seq, ii) activiteit van DNA segmenten dmv ATAC-Seq, en iii) eiwit interacties met DNA dmv ChIP-seq.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent evalueerden wij 24 patiënten met verstandelijke beperking die een mutatie hadden in CREBBP of EP300. Alhoewel mutaties in deze genen normaalgesproken leiden tot Rubinstein-Taybi syndroom (RSTS), waren de typische kenmerken van RSTS, bestaande uit bepaalde gezichtskenmerken, brede duimen en brede grote tenen afwezig, hetgeen impliceerde dat de patiënten andere, voorheen onbekende syndromen hadden. Alle patiënten hadden een mutatie in exon 30 of 31 in CREBBP/EP300 (*CEEEx30/31*), een regio waarin tot dus ver geen mutaties zijn gevonden in patiënten met RSTS.

Opmerkelijk genoeg vertoonden de gezichten van de patiënten met een mutatie in het 3' einde van de CEEEx30/31 regio een sterke overlap met die van patiënten met een duplicatie van CREBBP. Om deze reden vermoeden we dat deze mutaties kunnen leiden tot een 'gain-of-function' itt de 'loss-of-function' die normaalgesproken leidt tot RSTS. De kenmerken van de patiënten met mutaties aan het 5' einde van de CEEEx30/31 regio overlappen elkaar niet duidelijk. We vermoeden daarom dat deze mutaties andere van de diverse functies van CREBBP/EP300 (beiden belangrijke cofactoren van transcriptie) verstoren.

Doel van het onderzoek

Inzicht krijgen in the biologische pathways die beïnvloed worden door de CEEEx30/31 mutaties.

Onderzoeksopzet

Observationele studie met invasieve metingen

Inschatting van belasting en risico

Het risico en de belasting van een huidbiopsie zijn verwaarloosbaar, met name wanneer deze afgenomen is tijdens een chirurgische ingreep waarbij de chirurgische incisie gebruikt wordt, die reeds gemaakt moet worden vanwege klinische redenen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

1. personen met ofwel a) een mutaties in CEE30/31, b) RSTS, c) een duplicatie 16p13.3, d) een duplicatie 22q13.2, en e) gezonde leeftijds en seks gematchte controles.
2. aanwezigheid van opgeslagen fibroblasten of een geplande chirurgische ingreep om klinische redenen
3. patient en/of ouder(s)/verzorger(s)/wettelijke vertegenwoordiger kunnen toestemming tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-08-2018
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2018
Soort:	Eerste indiening
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	NL65113.018.18