

Genen en psychopathologie van het 22q11.2 deletie syndroom: Een longitudinale studie.

Gepubliceerd: 12-05-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Gedurende de follow-up metingen (T1 en T2) van deze studie anticiperen we erop dat ongeveer 20% van de deelnemers schizofrenie zullen ontwikkelen. Het onderverdelen van het cohort in "cases" en "controls" op grond van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47713

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genen en psychopathologie in 22q11DS: Een longitudinale studie.

Aandoening

- Overige aandoening
- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychose, Schizofrenie

Aandoening

Autisme en taalstoornissen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 22q11.2 deletie syndroom, cognitie, genetische associatie, psychiatrie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- de ontwikkeling van schizofrenie
- de aanwezigheid van een autisme spectrum stoornis en/of een taalstoornis
- neurocognitieve maten, inclusief intelligentie en het longitudinale beloop hiervan
- de concentratie van het aminozuur proline in het bloed
- DNA polymorphismen en RNA expressie profiel
- Aanwezigheid van de deletie op maternale of paternale chromosoom 22 ("parent of origin" effect).
- anatomische en functionele kenmerken van het brein, verkregen middels MRI

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie en autisme zijn psychiatrische ziekten met een veelal ernstig beloop. Een effectieve behandeling bestaat nog niet. De belangrijkste reden voor het ontbreken van een behandeling is de nog beperkte kennis over de biologische mechanismen die leiden tot deze stoornissen. Een manier om meer te weten te komen over welke biologische processen verstoord zijn is het

identificeren van genen die geassocieerd zijn met de ziekte. Een gen codeert voor een eiwit, en het eiwit vervult een biologische taak. Dus als een gen-ziekte associatie wordt ontdekt kunnen vervolgstudies ingaan op de rol van het eiwit dat door het bewuste gen wordt gecodeerd. Op die manier wordt het (verstoorde) biologische proces dat bijdraagt aan het ontstaan van een ziekte verhelderd. En dat is een eerste, belangrijke stap richting de ontwikkeling van betere behandelingen.

Het probleem is dat ondanks het feit dat er veel bewijs is gevonden dat genetica bij zowel autisme als schizofrenie een belangrijke rol speelt, de identificatie van de betrokken genen vooralsnog zeer moeizaam verloopt. Redenen hiervoor zijn o.a. 1) het feit dat er waarschijnlijk sprake is van veel genen met elk een bescheiden effect op het ziekte risico, 2) er een subgroep van patienten is bij wie uiterst zeldzame genetische varianten met een groot effect zijn aangetoond en 3) dat de ziekten schizofrenie en autisme zeer heterogeen zijn; i.e. dat verschillende biologische mechanismen tot een vergelijkbaar klinisch fenotype kan leiden. De motivatie voor de huidige studie kan worden geformuleerd in de context van deze moeilijkheden.

Mensen met het 22q11.2 deletie syndroom missen een deel van chromosoom 22 waarbij ongeveer 30 - 50 genen zijn betrokken. Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat ongeveer 20 tot 30% van de volwassenen met 22q11DS schizofrenie ontwikkelt, terwijl in de kindertijd bij 30 tot 50% sprake is van een autisme spectrum stoornis.

Om twee redenen heeft een longitudinale studie naar de psychiatrische stoornissen in individuen met 22q11.2DS een grote potentie:

- a. De populatie van 22q11.2DS patienten kan beschouwd worden als groep met een bijzonder hoog risico op het ontwikkelen van psychose, vergelijkbaar met de eenzijdige tweelingbroer of -zus van iemand met schizofrenie.
- b. het is aannemelijk dat een of enkele genen in het 22q11.2 gebied een rol speelt in het ontstaan van psychose en autisme bij 22q11.2DS.
- c. In tegenstelling tot de grote biologische heterogeniteit van deze ziekten in de algemene bevolking, is het aannemelijk dat bij verschillende patienten met schizofrenie én 22q11DS eenzelfde biologische mechanisme een rol speelt.

Een studie naar de genetische factoren van schizofrenie in een groep van mensen met 22q11DS kan zich dus beperken tot 30 tot 50 potentiële risicogenen. Ter vergelijking: in een vergelijkbare studie in de algemene bevolking moet rekening gehouden worden met ~25.000 potentiële risicogenen.

Doel van het onderzoek

Gedurende de follow-up metingen (T1 en T2) van deze studie anticiperen we erop dat ongeveer 20% van de deelnemers schizofrenie zullen ontwikkelen. Het

onderverdelen van het cohort in "cases" en "controls" op grond van de schizofrenie ontwikkeling kan beschouwd worden als de basis van het onderzoeksprotocol.

Doel 1: de identificatie van vroege klinische voorspellers voor schizofrenie.

Doel 2: de identificatie van genetische variatie die geassocieerd is met schizofrenie en autisme

Doel 3: de identificatie van structurele en functionele kenmerken van het brein die gecorreleerd kunnen worden met a. de ontwikkeling van schizofrenie, b. autisme en taalstoornissen en c. genetische varianten in de 22q11.2 regio.

Onderzoeksopzet

Minimaal vierhonderd deelnemers met de 22q11.2 deletie zullen deelnemen aan meerdere metingen (T0, T1, T2, of Tx) met een interval van 3 à 4 jaar, waarvan minimaal twee honderd en vijftig deelnemers 25 jaar of ouder zullen zijn ten tijde van de laatste meting. De metingen bestaan uit de volgende onderzoeken:

- psychiatrische evaluatie
 - neuropsychologische testen, inclusief intelligentie en taalonderzoek
 - het bepalen van de concentratie van het aminozuur proline in het bloed
 - het genotyperen van specifieke DNA variatie en het bepalen van genoomwijde RNA expressie profielen
 - beeldvormend onderzoek van de hersenen, o.a. functionele en structurele studies m.b.v. MRI.
- DNA onderzoek bij de biologische ouders (n=400) op die manier kan worden nagegaan of het uitmaakt of de deletie op het paternale dan wel op het maternale chromosoom 22 ligt.

Inschatting van belasting en risico

Behalve het geringe risico van een standaard bloedafname (venapunctie) is er geen noemenswaardig risico verbonden aan de onderzoeken in dit protocol. Het afnemen van bloed ten behoeve van het genetisch onderzoek (DNA en RNA) en de proline bepaling impliceert in principe echter geen extra invasieve procedure; er wordt gebruik gemaakt van het moment van bloedafname dat om klinische redenen zowieso geïndiceerd is bij personen met 22q11.2DS.

Bij alle jongeren met 22q11.2DS, ook zij die ervoor kiezen niet deel te nemen aan het wetenschappelijk onderzoek, wordt op grond van een goede klinische zorg, een psychiatrische en neuropsychologische evaluatie alsmede bloedonderzoek geadviseerd. De extra belasting bij deelname aan het onderzoek bestaat dus voornamelijk uit het aanvullend taalonderzoek en het beeldvormend

(MRI) onderzoek. Dit onderzoek is risicovrij, en heeft een duur van 90 minuten (inclusief voorbereiding en uitleg) per meting. Bij deelname aan het onderzoek wordt tevens meer bloed afgenomen dan strikt noodzakelijk is voor klinische doeleinden, en de deelnemer wordt gevraagd om vanaf de avond (22:00) voorafgaand aan de bloedafname nuchter te blijven.

Bloedafname bij ouders gebeurt exclusief omwille van het genetisch onderzoek.

Belangrijk is dat participanten en ouders keuzevrijheid hebben om deel te nemen aan bepaalde onderdelen van het onderzoek en aan andere niet.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- aangetoonde deletie van 22q11.2
 - leeftijd van 13e tot en met 25e levensjaar (bij T1)
- en voor de DNA studie bij de ouders:
- biologische ouders van een jongere met een aangetoonde 22q11.2 deletie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen exclusie criteria voor de algemene psychiatrische en de genetische studies.; Voor de beeldvormingsstudie (MRI) gelden de volgende exclusie criteria:

- verbale intelligentie < 55
- Claustrofobie, geen mogelijkheid om stil te blijven liggen tijdens het onderzoek
- Metale objecten in of aan het lichaam die niet verwijderd kunnen worden (chirurgische clips, braces, pacemakers, piercing e.d.).
- Mogelijke zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 03-02-2002

Aantal proefpersonen: 400

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL24796.041.08