

Het ontrafelen van moleculaire mechanismen en neuronale routes betrokken bij 'SETBP1 ontwikkelingsstoornis' met behulp van humane cellulaire modellen

Gepubliceerd: 08-10-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Ons onderzoek is gericht op het verkrijgen van informatieve *tools* in het laboratorium, om zo de moleculaire en cellulaire pathways onderliggend aan SETBP1 ontwikkelingsstoornis te kunnen bestuderen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48020

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De SETBP1 moleculaire studie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

ontwikkelingsstoornissen, SETBP1 ontwikkelingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Max Planck Society;Germany; SETBP1 Society;USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: de novo mutaties, ontwikkelingsstoornissen, SETBP1 ontwikkelingsstoornis, spraakstoornissen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De identificatie van verschillen in cellulaire morfologie tussen iPSCs en iPSC-neuronale modellen verkregen van cellen van SETBP1 patiënten en controles
- De identificatie van veranderingen in genexpressie en *chromatin accessibility*
- De categorisatie van genen die veranderingen laten zien in genexpressie en *chromatin accessibility* in biologische pathways met *gene ontology tools*

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Haploinsufficiëntie voor het SETBP1 gen veroorzaakt een ontwikkelingsstoornis met expressieve taalproblemen en een milde tot matige ontwikkelingsachterstand. De precieze functies van het SETBP1-gen, dat codeert voor het SETBP1 eiwit, moeten nog ontdekt worden. De moleculaire mechanismen of neuronale pathways waardoor zeldzame *loss-of-function* SETBP1 mutaties tot een ontwikkelingsstoornis leiden zijn nog grotendeels onbekend. De weefsels (hersenweefsel) en celtypen (neuronen) relevant voor ontwikkelingsstoornissen zijn moeilijk te verkrijgen. Daarom kunnen zogenoemde *induced pluripotent stem cells* (iPSCs), die in elke cellijn kunnen worden gedifferentieerd, een belangrijk modelsysteem vormen. Om deze reden willen wij cellen verkregen van

patiënten (bloedcellen en huidcellen) gebruiken om iPSCs te maken. Van deze iPSCs zullen neuronale modellen worden gemaakt in het laboratorium, om zo de moleculaire mechanismen en neurale pathways die verstoord zijn in de SETBP1-ontwikkelingsstoornis te kunnen onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Ons onderzoek is gericht op het verkrijgen van informatieve *tools* in het laboratorium, om zo de moleculaire en cellulaire pathways onderliggend aan SETBP1 ontwikkelingsstoornis te kunnen bestuderen.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een laboratoriumstudie die celmodellen gebruikt verkregen van bloedcellen of huidcellen van SETBP1 patiënten. Bij patiënten met SETBP1 ontwikkelingsstoornis en gezonde personen (allen met informed consent) zal een huidbiopsie en bloedafname worden verricht. Het verzamelde materiaal zal worden gebruikt om iPSCs te generen volgens standaardprocedures, en deze iPSCs zullen vervolgens worden gedifferentieerd in specifieke neuronale celtypes (bijv. corticale neuronen) volgens bestaande protocollen. Functionele analyses (transcriptomic/epigenetic) en morfologische karakterisering zullen worden verricht om veranderingen in genexpressie, chromatin remodeling en cellulaire morfologie tussen celmodellen verkregen van patiënten en gezonde controles.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname aan deze studie. De belasting voor patiënten zal klein zijn, en de studie kan alleen gedaan worden met deze patiëntengroep. Op dit moment is er vrijwel niets bekend over de moleculaire mechanismen of neuronale pathways waardoor zeldzame *loss-of-function* varianten in SETBP1 tot ontwikkelingsproblematiek leiden. Daarom hopen we informatieve celmodellen in het laboratorium te verkrijgen waarmee we de fundamentele neuronale mechanismen onderliggende aan SETBP1 ontwikkelingsstoornis kunnen bestuderen. Resultaten van onze studie zouden nuttig zijn bij de toekomstige ontwikkeling van een medicijn voor deze ontwikkelingsstoornis.

Contactpersonen

Publiek

Radboud University Medical Center

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud University Medical Center

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

De proefpersonen moeten drager zijn van een de novo pathogene variant in het SETBP1-gen, die de eigenschappen en functies van het gecodeerde eiwit waarschijnlijk beïnvloedt; en een fenotype hebben met ontwikkelingsproblematiek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen met een andere (mogelijk) pathogene variant (CNV, SNV) die zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van de ontwikkelingsstoornis

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	12-10-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL69164.091.19