

Moleculair genetisch onderzoek bij patiënten met een aangeboren hartafwijking: nieuwe genetische toepassingen

Gepubliceerd: 22-08-2014 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van de studie is het vinden van genetische afwijkingen als oorzaak van aangeboren hartafwijkingen. Hierdoor kan inzicht worden verkregen in de etiologie en erfelijkheid van deze hartaandoeningen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50751

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetisch onderzoek van aangeboren hartafwijkingen

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

aangeboren hartafwijking, congenitale hartafwijking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Nederlandse Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Congenitale hartafwijkingen, Genetica, NGS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Genetische afwijkingen als oorzaak van aangeboren hartafwijkingen.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het wordt steeds duidelijker dat genetische afwijkingen een rol spelen bij een aanzienlijk aantal cardiale aandoeningen, zoals ritmestoornissen, cardiomyopathieën en enkele congenitale hartziekten. Door identificatie van betrokken genen werd inzicht verkregen in de pathofysiologie van de aandoeningen en de functies van de gemuteerde genen en kon het effect van (vroeg) behandeling op de prognose worden geëvalueerd. In de meerderheid van de families waarin meerdere personen zijn aangedaan met een aangeboren hart of vaatafwijking wordt echter geen mutatie gevonden in één van de tot nu toe bekende genen, wat betekent dat er sprake is van een grote genetische heterogeniteit. Ook is er bij een aantal aangeboren hartafwijkingen sprake van een groot aantal patiënten waarbij de hartafwijking geïsoleerd voorkomt, dat wil zeggen zonder familiale clustering. De sporadische aard van deze hartafwijkingen kan wijzen op een meer complex overervingspatroon. Door middel van dit onderzoek zal getracht worden voor verschillende aangeboren hartafwijkingen een genetische oorzaak te identificeren. Hierdoor kan inzicht worden verkregen in de etiologie en erfelijkheid van deze hartaandoeningen. Deze kennis kan uiteindelijk bijdragen aan betere zorg voor patiënten met een aangeboren hartafwijking en hun familieleden, op het gebied van counseling, opsporing en behandeling.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is het vinden van genetische afwijkingen als oorzaak van aangeboren hartafwijkingen. Hierdoor kan inzicht worden verkregen in de

etiologie en erfelijkheid van deze hartaandoeningen.

Onderzoeksopzet

Voor het onderzoek zal een geselecteerde groep patiënten met een ernstige en complexe, hartafwijking en hun beide ouders worden benaderd. Bij deze ouder-kind trios zal genetisch onderzoek worden verricht om de novo-mutaties op te kunnen sporen die mogelijk verantwoordelijk zijn voor ontstaan van deze hartafwijkingen. De novo mutaties zijn afwijkingen die spontaan ontstaan zijn in het erfelijk materiaal in de geslachtscellen van één van de ouders en deze afwijking wordt doorgegeven aan het kind. Deze afwijking is dan aanwezig in het aangedane kind en afwezig in beide ouders. Daarnaast zal worden gezocht naar zeer zeldzame homozygote of compound heterozygote varianten waarbij het aangedane kind van elke van de ouders een aangedane variant heeft meegekregen. Ook zal worden onderzocht of er zeldzame varianten zijn die bij meerdere aangedane personen voorkomen. Bij de proefpersonen zal een bloedafname gedaan worden waaruit DNA wordt geïsoleerd. Exome of whole genome sequencing (next-generation sequencing, NGS) zal gebruikt worden om het erfelijk materiaal te analyseren en de de novo mutaties en zeer zeldzame (homozygote) varianten te identificeren. Deze varianten zullen daarna gevalideerd worden door middel van PCR en Sanger sequencing. De gevonden genen zullen aansluitend gescreend worden in de CONCOR database om de mate van causaliteit te onderzoeken. Indien er genoeg bewijs is voor de mogelijke causaliteit van de geïdentificeerde genen zullen deze bestudeerd worden in functioneel en dierexperimenteel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Aan deelname aan het onderzoek zijn voor de proefpersonen geen significante risico's verbonden.

Wel is het zo dat met de gebruikte DNA-technieken de mogelijkheid bestaat dat bevindingen gedaan worden die voor de individuele proefpersoon en/of voor zijn of haar ouders van belang kunnen zijn. Dit kan gaan om bevindingen die direct gerelateerd zijn aan de hartaandoening, maar ook om toevalsbevindingen die niets te maken hebben met de hartafwijking maar wel klinisch relevant zijn. Indien proefpersonen niet geïnformeerd willen worden over zulke bevindingen, kunnen zij niet deelnemen aan de studie. Indien een dergelijke toevalsbevinding gedaan wordt zullen de bevindingen besproken worden binnen een team van deskundigen die zullen bepalen welke bevinding klinisch relevant is en teruggekoppeld zal worden aan de proefpersoon. De proefpersonen zullen over de bevindingen gecounseld worden op de polikliniek klinische genetica.

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)

Patiënten met een van de volgende aandoeningen: 1. TGA 2. CCTGA 3. DORV 4. TOF
5. HLHS 6. Coarctatio aortae 7. M. Ebstein 8. HRHS/Uhls

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een bekende chromosomale afwijking (e.g. trisomie 18, 21)

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: 02-09-2014

Aantal proefpersonen: 915

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2021

Soort: Amendement

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

CCMO

ID

NL48529.018.14