

Studie naar genetische factoren in de ziekte van Parkinson - II

Gepubliceerd: 20-02-2023 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Het doel van het onderzoek is: 1. Het identificeren van nieuwe genetische varianten die de ZvP veroorzaken of een risicofactor zijn 2. Het klinische fenotype geassocieerd met de ZvP vaststellen bij bepaalde genetische varianten 3. Het onderzoeken van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51549

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GPS2

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Parkinsonisme, Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Parkinson Nederland; Alzheimer Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Etiologie, Genetische associatie studie, Koppelsonderzoek, Ziekte van

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Indentificeren van genetische varianten die predisposeren voor de ziekte van Parkinson, danwel de ziekte van Parkinson veroorzaken.
2. Karakteriseren van het klinische fenotype, geassocieerd met specifieke genetische varianten.
3. Onderzoeken van moleculaire mechanismen van bijzondere genetische varianten van de ziekte van Parkinson.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De recente ontdekking van genmutaties die Mendeliaanse vormen van de ziekte van Parkinson (ZvP) veroorzaken, zoals die in het a-synucleine, parkin, DJ-1, PINK1, en het LRRK2 gen, hebben nieuwe aanwijzingen in de ontstaansmechanismen van de ziekte geboden. Echter, geen van deze mutaties is veelvoorkomend in de Nederlandse populatie en de etiologie van de ziekte blijft hier bijna volledig onbekend. Recente grootschalige genome-wide association studies (GWA) hebben de rol van veelvoorkomende varianten in verschillende loci als risicofactoren voor de sporadische vormen van deze ziekte in de Europese populatie aangetoond. Echter, deze varianten vertonen een zeer lage penetrantie, en hoewel deze alleen verantwoordelijk zijn voor een gedeelte van de erfelijkheid van de ziekte op populatieniveau, verklaren deze niet de familiale aggregatie van de ZvP.

Uit deze data blijkt dat de meeste genetische determinanten van de ZvP nog niet geïdentificeerd zijn in verschillende populaties, waaronder de Nederlandse. Derhalve bestaat er ruimte om nieuwe hoog-penetrante mutaties in een of meerdere ZvP veroorzakende genen te ontdekken. De indentificatie van ZvP-veroorzakende genen is dringend nodig, daar deze genen mogelijk belangrijke aanwijzingen bieden over de pathogenese van de ziekte, de identificatie van

biomarkers en over innovatieve therapeutische opties.

In het post-GWA tijdperk wint de aandacht voor families met ZvP, die een grote kans hebben op het dragen van hoog-penetrante mutaties, daarom nieuw terrein. De Nederlandse populatie lijkt erg geschikt voor familiale genetische studies, daar grote families nog vaak voorkomen, familiebanden hecht zijn, en er uitstekende genealogische gegevens beschikbaar zijn voor onderzoekers.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is:

1. Het identificeren van nieuwe genetische varianten die de ZvP veroorzaken of een risicofactor zijn
2. Het klinische fenotype geassocieerd met de ZvP vaststellen bij bepaalde genetische varianten
3. Het onderzoeken van het moleculaire mechanisme van de ZvP bij bepaalde genetische varianten

Onderzoeksopzet

De studie omvat de volgende stappen:

1. Recruteren van families met de ZvP en sporadische patienten met de ZvP met een vroege leeftijd van ontstaan en niet gerelateerde controles;
2. nauwkeurig vastleggen van het klinische fenotype;
3. analyse van de bekende PD-genen;
4. genetisch koppelingsonderzoek en next generation sequencing (whole exome, whole genome sequencing) om nieuwe ziekte veroorzakende genen te identificeren;
5. screening van alle PD patienten (familiaire en sporadische) om het fenotype te beschrijven geassocieerd met de nieuw geïdentificeerde genen;
6. onderzoeken van het moleculaire ziekte mechanisme met in-vitro neuronale en gliale cel modellen, verkregen uit pluripotente stamcellen (iPS) van cellen van patienten met specifieke genetische mutaties en niet verwanten controles.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan deze studie brengt een verwaarloosbaar risico met zich mee en we verwachten geen serieuze bijwerkingen. Het afnemen van een perifeer veneus bloedmonster (max. 20 ml) is een routine, minimaal invasieve procedure, en zal worden uitgevoerd door een ervaren en gediplomeerde verpleegkundige of arts. De neurologische en neuropsychologische onderzoeken zijn gestructureerd en zijn reeds uitgebreid getest, waarbij geen risico's naar voren zijn gekomen.

Een nadeel kan zijn dat er minimale kwetsuur en lokale gevoeligheid ontstaat op de plaats van afname van het bloedmonster of de huidbiopsie. Alle patienten worden gecontroleerd op goede stolling van het wondje. Een gedeelte van de patienten en familieleden zal gevraagd worden voor een huidbiopsie. Voorafgaand aan de biopsie zal de huid worden verdoofd met een creme. De biopsie is een

minimaal invasieve procedure, waarna enige littekenvorming kan optreden en er een kleine kans bestaat op een infectie.

Tijdens de interviews en de neuropsychologische testen, kan de deelnemer te allen tijde het onderzoek staken zonder opgave van reden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

- De probanden hebben de diagnose idiopatische ziekte van Parkinson, volgens de overeengekomen klinische criteria (familiaal of sporadisch).
- De familieleden van de probanden zijn eerste-, tweede-, of derdegraads verwant aan de probanden; ze hebben wel of niet de ziekte van Parkinson.
- vanwege mogelijke gedeelde etio-pathogenetische pathways verwanten van probanden met de ziekte van Parkinson
- De onverwante controles, inclusief hun eerstegraads familieleden hebben geen klinische tekenen van de ziekte van Parkinson en dementie.
- Alle deelnemers (probanden, familieleden, controles) zijn 16 jaar of ouder.
- Alle deelnemers (probanden, familieleden, controles) zijn van het mannelijk of vrouwelijk geslacht.
- Alle deelnemers (probanden, familieleden, controles) hebben getekend voor informed consent, alvorens deelname aan de studie. In het geval van wilsonbekwaamheid, bijvoorbeeld door cognitieve beperking, zal de wettelijk vertegenwoordiger om informed consent worden gevraagd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mensen die niet in staat zijn om te spreken of de nederlandse of engelse taal niet beheersen (om validiteit van de interviews te garanderen).
- Patienten met secundaire vormen van parkinsonisme (zoals medicatie-geïnduceerd, toxisch, vasculair, tumor)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2023
Aantal proefpersonen:	700
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL82474.078.22