

Langlevende Families van Nederland

Gepubliceerd: 16-08-2023 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Het identificeren van causale sociaal/genetische langlevendheidsmechanismen die beschermen tegen (multi)morbiditeit in mensen.¹ Hoofddoel is het ontrafelen van nieuwe (zeldzamen-), en structurele gen varianten die langlevendheid en de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53902

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOF-NL

Aandoening

- Overige aandoening
- Economische en huisvestingsaangelegenheden

Synoniemen aandoening

gezond oud worden, veroudering

Aandoening

veroudering, leeftijdsgerelateerde ziektes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, genontdekking, gezond oud worden, veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onze primaire analyses zijn: A) binnen cases: een *non-parametric linkage analysis* om de meest waarschijnlijke genomische regio*s waar genen liggen die geassocieerd met langlevendheid te identificeren. Het gaat hier om een binnen-familie analyse waarvoor wij alleen de cases gebruiken.. B) Tussen cases en controles: het vergelijken van socale- en gedragsfactoren die associe*ren met familiare langlevendheid in de cases en controles. A) Genetische analyse. Primaire analyse. In de linkage analyse vergelijk je familieleden op marker posities, gebaseerd op single-nucleotide polymorphism (SNP)- array genotyping data, en test je of de *longevity-a*ffected* familieleden op deze marker posities meer allelen delen dan je op grond van kans (allel frequentie in de bevolking) mag verwachten. Hoe meer leden van e*e*n familie je hierin kan includeren des te meer power je in de analyse hebt. Hieruit volgt een logarithm-of-the-odds (LOD) -score. Wij zullen ons focussen op regio*s met een piek LOD-score van 3 of hoger (waarbij het dan minimaal 1000 maal zo waarschijnlijk is dat het longevity gen op die positie ligt en niet elders in het genoom) en omvattend een regio tussen de piek en de 1-LOD-drop. In het DNA van de leden van families die aan deze bevinding bijdragen zullen wij whole-genome-sequencing (WGS) verrichten. Uit deze sequencing data zullen wij genetische varianten selecteren die gedeeld worden door alle familieleden die positief bijdragen aan de linkage signalen. Relevante genvarianten worden

geselecteerd in deze linkage-regio's op twee manieren. Aan de ene kant selecteren we op zeer zeldzamen genvarianten met een voorspeld functioneel effect, aan de hand van een in silico procedure, gebaseerd op *predicted rare protein altering gene variants* (minor allele frequency (MAF) < 0,2%). Aan de andere kant selecteren we op veel voorkomende varianten (common SNPs) in de chromosoom regio's onder de significante linkage signalen. Secundaire analyses: Varianten in hetzelfde gen die in meerdere families in het linkage signaal voorkomen zijn kandidaat voor verdere studies naar de functie van de betrokken genen en hoe deze aan gezonde veroudering kunnen bijdragen. Zo zullen we dragers van relevante varianten versus niet-dragers binnen de LOF-NL studie of in de bestaande data van o.a. de Leiden Langleven Studie (LLS) vergelijken, om te onderzoeken of deze varianten associe*ren met verschillen in RNA expressie van de betrokken genen of gezondheids verschillen berekend uit handknijpkrachtmetingen en *moleculaire klokken of predictoren* die voorspellend zijn voor kwetsbaarheid, sterfte en ziekte uitkomsten. Op deze manier is er toch een indruk van gezondheid terwijl de meting minimaal belastend is. De nieuwe moleculaire predictoren zullen voornamelijk gebaseerd zijn op een nuclear magnetic resonance (NMR)-gebaseerde metabolomics score (MetaboHealth, MetaboAge) met in de toekomst ruimte voor klokken die gebaseerd zijn op DNA methylatie, transcriptoom, en proteome gebaseerde predictoren. Voor deze laatsten is nog geen financiering maar wordt wel biomateriaal opgeslagen.

B) Analyse van socio- en gedragsfactoren. Primaire analyse. We vergelijken 75+ jarige cases uit langlevende families (LRC>=30%) met 75+ jarige controles uit gemiddelde families (LRC=0%) op verschillende socio- en gedragsfactoren die

worden gemeten met behulp van vragenlijsten. Secundaire analyses: Ten eerste zal er worden gekeken in SNP array data van cases en controls of er een verschil is in polygene risico scores die de erfelijke component van persoonlijkheid en gedrag vertegenwoordigen. Een Polygenic Risk Score (PRS) is een optelsom van meerdere genetische varianten (SNPs), geassocieerd met een fenotype. PRS reflecteert dus de genetische predispositie voor een bepaalde eigenschap, die gebruikt kan worden als een voorspellende factor voor die eigenschap, in dit geval de sociale en gedragseigenschappen die aan een hoge LRC score en langlevendeheid kunnen bijdragen. Een tweede secundaire analyse betreft gezondheid van cases en controles. Om een indruk te krijgen van verschillen in gezondheid zonder dat bloed hoeft te worden afgenomen zal er een aanvullende associatieanalyse gedaan worden op basis van DNA-methylerings profielen in DNA verzameld uit speeksel dat met de post kan worden verzameld in cases en controles. De op DNA-methyloom gebaseerde gezondheids status in cases en controls kunnen worden gekoppeld aan verschillen in sociaal gedrag en status binnen deze groepen.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De toename in levensverwachting over de laatste 150 jaar stelt Westerse, en economische groeiende samenlevingen, voor de dringende uitdaging om de achterblijvende gezonde levensduur te stimuleren. Dat dit fysiologische mogelijk is, blijkt uit gezinnen die tot uitzonderlijk hoge leeftijden

overleven (langlevend) in zowel goede lichamelijke en geestelijke gezondheid. Dergelijke families bevatten intergenerationele socio-genetische mechanismes die helpen bij het gezond ouder worden en de bescherming tegen (multi)morbiditeit. Het identificeren van genetische-loci die bijdragen aan het verlengen van zowel het gezond ouder worden als levensduur is lastig door de onzekerheid in het definiëren van langlevende participanten met de erfelijke langlevendheids eigenschappen onder langlevende fenopcopiën. Tot dusver zijn alleen varianten in APOE en FOXO3 consistent geïdentificeerd. Deze genetische loci verklaren niet het de volledige kwantitatieve langlevendheidskenmerken dat wij in families hebben waargenomen. In het verleden hebben wij een studie van langlevende families opgebouwd (de Leiden Langleven Studie). Wij zullen de verzameling van dergelijke families uitbreiden door een striktere definitie van erfelijke levensduur te gebruiken in genetische studies. Om een nieuwe casusdefinitie voor sociaal-genetische studies toe te passen, hebben wij de Longevity Relatives Count (LRC) -score ontwikkeld, die gebaseerd is op het aantal langlevende voorouders van een proband-case. Een LRC van 30% geeft aan dat 30% van de voorouder van een proband tot de top 10% overlevenden van hun geboortecohort behoorden. Door gebruik te maken van extensieve genealogische data en onze LRC-score toe te passen, hebben wij families en ouderen geïdentificeerd die hoogstwaarschijnlijk genetische langleven loci dragen die beschermen tegen (multi-)morbiditeit. Om de causale factoren te identificeren die de langlevendheid in de familie bepalen, stellen wij voor een op LRC gebaseerde selectie te maken van zeer ouderen deelnemers en hun families om 'genome-wide' genetische studies uit te voeren om langlevende loci te identificeren. Dit tesamen met een focus op sociaal-economisch gedrag en de milieu-achtergrond van langlevende families, die tot dusver onvoldoende aandacht heeft gekregen.

Doel van het onderzoek

Het identificeren van causale sociaal/genetische langlevendheidmechanisme's die beschermen tegen (multi)morbiditeit in mensen.

- 1) Hoofddoel is het ontrafelen van nieuwe (zeldzamen-), en structurelen gen varianten die langlevendheid en de bescherming van (multi)morbiditeit kunnen verklaren in families.
- 2) Het secundaire doel is om dieper in te gaan op de sociaal-, gedrags- en omgevingsfactoren van familiare langlevendheid, hun rol in (multi)morbiditeit en de interactie met de genetische langlevendheids componenten.
- 3) Het tertiare doel is om het hoofddoel uit te breiden door ook veel voorkomende varianten (common variants) te includeren en te linken aan sociaal-, gedrags- en genetische langlevendheidscomponent aan metabolomics en epigenetische gezondheidsmarkers.

Onderzoeksopzet

Familiaire observationele studie bestaand uit gevallen uit families met meerdere

langlevende voorouders (LRC>30%) en controles uit families zonder langlevende voorouders (LRC=0%).

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen directe voordelen voor de proefpersonen. Wij nemen een beperkt aantal vragenlijsten over sociaal-economische status en levensstijl af, die voor sommige deelnemers als belastend kunnen worden ervaren. Er zullen 3 buisjes met in totaal 22,5 mL bloed worden afgenomen, wat een minimaal invasieve procedure is. Vragen over het sociale netwerk kunnen voor sommige deelnemers confronterend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20
Leiden 2333ZC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20
Leiden 2333ZC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De Longevity Relatives Count (LRC) is een score die aangeeft het percentage van voorouders die overleven in een specifiek top percentiel van hun geboorte cohort. Wij focussen ons op een LRC score van 30%

Cases LRC $\geq$ 30%:

- In staat om schriftelijk toestemming te geven voor deelname
- In staat en bereid om het studieprotocol te volgens
- LRC-score van 30% of meer
- Leeftijd $\geq$ 75 jaar of ouder
- Tenminste een broer of zus $\geq$ 75 jaar

Controls LRC=0%:

- In staat om schriftelijk toestemming te geven voor deelname
- In staat en bereid om het studieprotocol te volgens
- LRC-score van 0%
- Leeftijd $\geq$ 75 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- niet in staat op schriftelijk toestemming te geven voor deelname; deelnemers die wilsonbekwaam zijn worden niet geïnccludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 08-12-2023
Aantal proefpersonen: 770
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-08-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-01-2025
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL81887.058.23