

UNIEK, centrum voor autismespectrumstoornissen met een zeldzame genetische basis

Gepubliceerd: 07-06-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

We willen de associatie tussen (clusters van) genen of genetische 'pathway' en fenotype bestuderen in een populatie van mensen met een zeldzame genetische variant en een (vermoedelijke) ASS. *Dit doen we door 1) de individuele deelnemer te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54421

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASS met een zeldzame genetische basis

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Geestelijke achterstandsstoornissen
- Ontwikkelingsstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

autisme, Autisme spectrum stoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Stichting Vrienden van het Sophia

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autisme spectrum stoornis, fenotyperen, genotyperen, zeldzaam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We zullen 16 primaire uitkomstmaten gebruiken van onze 5 interessegebieden gerelateerd aan fenotype (lichamelijke gezondheid, geestelijke gezondheid, cognitief functioneren, hersenfunctioneren en kwaliteit van leven). De 16 primaire uitkomstmaten zijn:

- Lichamelijke gezondheid: Van Wiechen developmental test
- Geestelijke gezondheid: ADOS-2, Kiddie-SADS, SRS-2 / SRS-A, RBS-R / RBQ-2A, CBCL / YSR / ASR
- Cognitief functioneren: IQ test, BRIEF-P / BRIEF / BRIEF-A, 3 neuropsychological assessment scores: memory, visuospatial and attention/EF, Vineland screener
- Hersenfunctioneren: 1 eye-tracking task: Talking/Singing Face paradigm, 2 fNIRS tasks: Talking/Singing Face paradigm and Go/No-Go task: 3 oogreflex metingen: eyeblink conditioning, acoustic startle response, startle habituation.
- Kwaliteit van leven: ITQoL / CHQ / SF-36

Secundaire uitkomstmaten

Ons tweede eindpunt voor deze studie is het creëren van een biobank en database voor dit en toekomstig onderzoek naar zeldzame genetische varianten en ASS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderzoek heeft aangetoond dat 64-91% van de variabiliteit bij ASS verklaard kan worden door genetische invloeden, zoals aangetoond in tweelingstudies (Tick, Bolton, Happe, Rutter, & Rijsdijk, 2016). Toch blijft de genetische achtergrond van ASS complex en moeilijk te bevatten.

De diversiteit aan klinische fenotypes bij ASS wordt gedeeltelijk veroorzaakt door de onderliggende genetische heterogeniteit van ASS. Genen die dezelfde 'genetic pathway' delen, kunnen ook gecorreleerde fenotypes delen. Toch kunnen duplicaties of deleties van dezelfde genen leiden tot contrasterende moleculaire, cellulaire en klinische fenotypes. Dit illustreert hoe ASS het gevolg kan zijn van verschillende soorten neuropathologie.

We weten uit eerdere studies dat ASS enerzijds veroorzaakt kan worden door een enkele zeldzame variant met een groot effect (rare deleterious variants), en dat anderzijds de interactie van verschillende betrokken genen, elk met een klein additief effect (common variants), ook kunnen leiden tot een ASS-fenotype (Woodbury-Smith & Scherer, 2018).

Pathogene varianten van een enkel gen (single gene variants) en 'de novo copy number variations' zijn aanwezig bij 10 tot 20% van de patiënten met een autismespectrumstoornis (Abrahams & Geschwind, 2008). Deze pathogene varianten behoren tot de aandoeningen die UNIEK wil onderzoeken.

Doel van het onderzoek

We willen de associatie tussen (clusters van) genen of genetische 'pathway' en fenotype bestuderen in een populatie van mensen met een zeldzame genetische variant en een (vermoedelijke) ASS. *Dit doen we door 1) de individuele deelnemer te beschrijven, 2) deelnemers met dezelfde genetische variant (indien beschikbaar) te vergelijken en tenslotte 3) door clusters van genen / genetische 'pathways' te vergelijken. We willen meer inzicht verwerven in de onderliggende pathofysiologie van ASS door biologische en gedragsmatige fenotypering van kinderen, adolescenten en volwassenen waarvan bekend is dat ze een zeldzame genetische variant en een (vermoedelijke) ASS hebben. We hopen dit specifiek te bereiken voor de unieke deelnemers aan ons onderzoek, maar ook voor autismespectrumstoornissen in het algemeen.

Onze secundaire doelstelling is om een **nationale biobank en database te creëren ten behoeve van toekomstig ASS-onderzoek.

Onderzoeksopzet

Het design dat voor dit onderzoek is gebruikt, is een multidisciplinair,

exploratief, longitudinaal, observationeel onderzoek. Gegevens worden verzameld in functie van een biobank en database. We verzamelen gegevens in de volgende domeinen: genetica, lichamelijke gezondheid, geestelijke gezondheid, cognitief functioneren, corticaal functioneren, kwaliteit van leven en demografische gegevens.

Inschatting van belasting en risico

Het bezoek bestaat voor de deelnemer uit de volgende onderdelen:

- 3D foto van het gezicht (15 minuten)
- Computerspelletjes (meten corticale activiteit en oogbewegingen) (45 minuten)
- Bloedafname (1 x 28 ml) (10 minuten)
- Oogreflex metingen (20 minuten)
- (Taakjes en spelletjes met onderzoeker, alleen als deze gegevens nog niet beschikbaar zijn (tijd afhankelijk van de af te nemen testen))

Voor het verzamelen van bloed zullen alleen minimaal invasieve methoden (perifeer bloed) worden gebruikt. Bijwerkingen van bloedafname zijn meestal vrij gering.

Er zijn geen bekende risico's of bijwerkingen voor het afnemen van neuropsychologische taken ((computer)spelletjes en taakjes) en het invullen van vragenlijsten. De neuropsychologische taken worden aangepast aan het cognitieve niveau van de deelnemer. Eye tracking, fNIRS en 3dMD zijn bijzonder kindvriendelijk in gebruik en er zijn geen medische risico's bekend bij deze metingen.

De belasting is minimaal doordat de meeste onderzoekgegevens al beschikbaar zullen zijn en opgevraagd kunnen worden.

Deze studie richt zich op mensen met een zeldzame genetische variant en een (vermoedelijke) ASS. Het bestuderen van hun ontwikkelingskenmerken is cruciaal bij het vinden van het effect van de genetische varianten op ASS-fenotypes. Diagnostische tests die het meest geschikt zijn om deze kenmerken te onderzoeken, worden meestal uitgevoerd wanneer de patiënten jong zijn en hun zorg ten goede komen. Vanwege dit, en vanwege de zeldzaamheid van de betreffende varianten, kan geen andere studiegroep worden gebruikt.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Het hebben van een zeldzame genetische variant
- Een (vermoedelijke) ASS diagnose hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat om geïnformeerde toestemming te geven voor alle aspecten van het onderzoek (d.w.z. geen ouder of verzorger die geïnformeerde toestemming kan geven (in het geval van minderjarigen en adolescenten / volwassenen met een verstandelijke beperking)).
- Fysiek niet in staat om deel te nemen aan het onderzoek

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: 01-11-2021

Aantal proefpersonen: 108

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2024
Soort:	Amendement
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	NL73226.078.20