

Zoektocht naar Oorzaak Erfelijke MetaBole Aandoening: ZOEMBA

Gepubliceerd: 24-06-2019 Laatst bijgewerkt: 31-08-2024

Het integreren van de genetische (WES/WGS) data en andere omics technologie om de genetische oorzaak te vinden in 500 patienten (kinderen en volwassenen) met een onbegrepen metabool fenotype bij wie de standaardzorg (genetische en metabole evaluatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55505

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZOEMBA

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoorissen
- Geestelijke achterstandsstoornissen

Synoniemen aandoening

metabole ziekten en stofwisselingsziektes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ?

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diagnose behandeling, gen, stofwisselingsziekte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantonen van de genetische oorzaak, als verklaring voor de de afwijkende biochemische en fenotypische afwijkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van de gecombineerde diagnostische opbrengst van WES/WGS and omics technieken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Stofwisselingsziekten zijn monogene aandoeningen waarin een defect in het biochemische pad de oorzaak van de ziekte is: orgaan dysfunctioneren is het gevolg van intoxicatie en/of stapeling, of een tekort aan energie en bouwblokken. Een snelle diagnose van een stofwisselingsziekte maakt behandeling mogelijk (bijv. door een dieet) en het vertraagd of stopt het degeneratieve proces van de ziekte, wat resulteert in een significante afname van de morbiditeit en mortaliteit. Een diagnose geeft ook prognosticatie, mogelijkheid tot gemeente services en counselling voor de patient en zijn/haar familie. Het diagnostiseren van een stofwisselingsziekte kan heel moeilijk zijn, door fenotypische heterogeniteit en complexe, dure, diagnostische test. Whole exoom/genoom sequencing (WES/WGS) heeft het diagnostiseren van zeldzame ziektes en stofwisselingsziekten versneld, maar in >50% van de gevallen is er nog steeds een negatief/inconclusief resultaat. Het toevoegen van andere omics technologieën (metabolomics, glycomics, lipidomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics) met geïntegreerde bio-informatische analyse heeft de opbrengst verhoogd. Een afwijking in dit profiel kan er toe leiden om de genen in die metabole pathway nogmaals te beoordelen en andersom kan het het eventuele effect van een genetische variant tonen (een zogeheten variant of unknow significance (VUS)).

In deze studie zullen we onze nationale expertise bundelen en een multi-omics analyse toepassen om de onbekende genetische achtergrond van patienten met een

onbekend metabool fenotype op grotere schaal te achterhalen.

Doel van het onderzoek

Het integreren van de genetische (WES/WGS) data en andere omics technologie om de genetische oorzaak te vinden in 500 patienten (kinderen en volwassenen) met een onbegrepen metabool fenotype bij wie de standaardzorg (genetische en metabole evaluatie) niet tot een diagnose heeft geleid.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, diagnostische (diepe fenotypering, WES/WGS en pan-omics) multicenter cohort studie.

Patienten met een onbegrepen metabool fenotype worden verwezen (op papier) en besproken door het Solve the Unsolved (StU) team. Na een informatiegesprek en informed consent, worden alle patienten klinisch genefontypeerd, de bioinformatische WES data geheranalyseerd en wordt bij iedereen metabolomics gedaan. Als er geen diagnose of een kandidaatgen wordt vast gesteld, wordt er voor elke patient een eigen plan gemaakt waarin een deep WES, WGS, glycomics, lipidomics, epigenomics, transcriptomics en/of proteomics wordt uitgevoerd. Dit kan leiden tot 3 uitkomsten: 1) een bekende stofwisselingsziekte, 2) een kandidaat gen, 3) nog steeds geen diagnose.

Als er een genetische variant wordt aangetoond wordt er aanvullend functioneel onderzoek gedaan (enzym onderzoek, specifieke omics, CRISPR/CAS, cell lijn studies) om het effect van de variant op eiwitfunctie vast te stellen. Als er nog steeds geen diagnose kan worden gesteld, zal hopelijk matchmaking (genetisch/phenotypisch) door internationale databases nog tot een diagnose leiden.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie omvat de collectieve analyse van: klinische data, heranalyse van genetische data en additionele "omics" en functionele tests.

Alle patienten zullen ten minste 1 en maximaal 3 klinische studiebezoeken hebben (in het ziekenhuis waar de patient onder behandeling is). Waar mogelijk zullen de klinische bezoeken gecombineerd worden met reguliere ziekenhuisbezoeken. Zij zullen maximaal 2 telefoongesprekken met de arts-onderzoeker hebben.

Klinische data (voorgeschiedenis en anamneses, familieanamnese, lichamelijk onderzoek, consulten, aanvullend laboratorium en/of radiologisch onderzoek) zullen worden verzameld. Alle deelnemers zullen een lichamelijk onderzoek, bloed- en urine afname ondergaan. Er zal toestemming worden gevraagd om andere beschikbare biologische monsters (bijv. opgeslagen cellijnen, bloedspotkaarten, liquor) van de patienten op te vragen en te heranalyseren. Bij een aantal

patienten zal er tijdens het 2e bezoek een huidbiopt worden afgenomen als deze nog niet beschikbaar is. De cellen van het huidbiopt zullen worden gebruikt voor functionele studies.

De aanvullende studiebezoeken en diagnostische onderzoeken (bijv. bloed en urine monsters en huidbiopt) en de geassocieerde risico's, zowel als de hernieuwde (valse) hoop/onzekerheid op een diagnose zijn mogelijke belastingen voor de deelnemers. De mogelijke voordelen voor alle deelnemers zijn: kans op een diagnose met informatie over prognose, (aanpassing van) behandeling, counselling met precieze kans op herhaling en opties voor prenatale diagnostiek en/of PGD.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen
Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten (alle leeftijden/beide geslachten) met een onbegrepen metaboolfenotype gedefinieerd als: neurologische symptomen en/of afwijkingen bij het (lichamelijk) onderzoek verdacht voor een stofwisselingsziekte (energie tekort, intoxicatie of stapeling) EN/OF een of meer van de volgende verdacht voor een gestoord stofwisselingsproces:

- abnormale metabolieten in lichaamsvloeistof (liquor, urine, bloed)
- functionele studies op een biochemisch/cellulair niveau wat duidt op een metabool defect (bijvoorbeeld ademhalingsketen complex analyse)
- orgaan dysfunctie (bijvoorbeeld lever of nier falen)
- afwijkingen op beeldvorming (neuro-imaging (including spectroscopy); rontgenfoto's (dysostoses of andere botafwijkingen); echo (vergroete lever/milt))
- een VUS (variant of unknown significance; variant van onbekende betekenis) in een gen betrokken in metabolisme

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

als na bespreking met het ZOEMBA team de patient verdacht wordt van:

- een genetische conditie waar een snellere en meer kosten effectieve test beschikbaar is voor een diagnose
- een complexe genetische aandoening (veroorzaakt door een combinatie van meerdere genen en/of omgevingsfactoren)
- een conditie die vermoedelijk ontstaan is door factoren die non-genetisch zijn, zoals infectie, ongeval of toxiciteit
- de patient het studieprotocol niet kan volgen (bijv. extra bloedafnames)

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: 10-12-2019

Aantal proefpersonen: 500

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.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

CCMO

ID

NL67721.018.19