

Vervolgstudie Groninger Antitrombinestudie

Gepubliceerd: 21-02-2024 Laatste bijgewerkt: 18-11-2024

Het doel van dit onderzoek is om een pathogene of waarschijnlijk pathogene variant bij de onopgeloste families met antitrombinedeficiëntie te identificeren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56523

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

vGRAS

Aandoening

- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

antitrombinedeficiëntie, bloedstollingsstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Fonds BOOTHR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antitrombine, antitrombinedeficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

pathogene of waarschijnlijk pathogene mutatie

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antitrombinedeficiëntie is een zeldzame, autosomal dominante stollingsziekte. De prevalentie van heterozygote antitrombinedeficiëntie wordt op ongeveer 1 op 500 à 1 op 5.000 geschat. De diagnose wordt vaak gesteld als patiënten zich vroeg in het leven met een of meerdere tot dan toe onverklaarde veneuze trombo-embolieën (VTE) presenteren. De jaarlijkse incidentie van een VTE-recidief bij antitrombinedeficiëntie is 10% [1] en voor antitrombinedeficiënte familieleden 1,94% [2].

Antitrombinedeficiëntie kan in verschillende typen onderverdeeld worden. In type 1 is er sprake van een afwezigheid van circulerende antitrombine-eiwitten en type 2 kenmerkt zich door een functionele stoornis van het getranslateerde antitrombine-eiwit. Het tweede type wordt verder onderverdeeld op grond van de specifieke positie van de variant in 2RE (reactive site), 2HBS (heparin binding site) en 2PE (pleiotrofische effecten). De onderverdelingen zijn van klinisch belang omdat de risico's op een VTE per (sub)type verschilt. [3]

Het antitrombine-eiwit wordt gecodeerd door het SERPINC1-gen. Er zijn in de literatuur meer dan 250 verschillende, voornamelijk heterozygote varianten in dit gen beschreven, aangezien homozygote in utero lethaal zijn [<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>; <https://www.imperial.ac.uk/immunology-inflammation/research/haematology/haemostasis-and-thrombosis/database/>]. [3] De mate van protrombotischeiteit van elke variant is grotendeels nog onbekend. Het verband tussen genotype en fenotype wordt vrijwel alleen door antigeen- en activiteitsmetingen ondersteund, niet door cohortonderzoeken of functionele studies. Predictieprogramma's zijn niet consistent in het voorspellen van de klinische consequenties van varianten. Het is daarom vooralsnog lastig om de exacte risico's van elke variant te bepalen.

In de GRAS-studie die liep van 2013 tot 2015, en waar deze studie een vervolg op is, werd bij 81 personen van in totaal vijftien in het UMCG bekende families

DNA-onderzoek verricht. [4] Bij drie families kon met de DNA-technieken van destijds geen variant aangetoond worden, ook al was er op grond van antitrombineantigeenspiegels en -activiteitsmetingen een sterke verdenking op een SERPINC1-variant. Bij alle drie families ging het om type 1. Het overgrote deel van de varianten die leiden tot type 1 zijn puntvarianten en kleinere en grotere inserties en deleties. Recent onderzoek naar antitrombinedeficiëntie en andere ziektebeelden doet vermoeden dat onder andere (diep-)intronische varianten een mogelijke oorzaak kunnen zijn. [7-11]

Sinds het afronden van de GRAS-studie zijn er nieuwe DNA-onderzoekstechnieken beschikbaar, in het bijzonder whole-exome sequencing (WES) en whole-genome sequencing (WGS). Met name WGS biedt de mogelijkheid om relevante delen van het DNA op varianten te onderzoeken die met de technieken van 2013-2015 niet gedekt werden. [5, 6]

Referenties

1. Brouwer, J. L., Lijfering, W. M., Ten Kate, M. K., Kluin-Nelemans, H. C., Veeger, N. J., & van der Meer, J. (2009). High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *Thrombosis and haemostasis*, 101(1), 93-99.
2. Brouwer, J. L., Veeger, N. J., Kluin-Nelemans, H. C., & van der Meer, J. (2006). The pathogenesis of venous thromboembolism: evidence for multiple interrelated causes. *Annals of internal medicine*, 145(11), 807-815.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-11-200612050-00005>
3. Luxembourg, B., Delev, D., Geisen, C., Spannagl, M., Krause, M., Miesbach, W., Heller, C., Bergmann, F., Schmeink, U., Grossmann, R., Lindhoff-Last, E., Seifried, E., Oldenburg, J., & Pavlova, A. (2011). Molecular basis of antithrombin deficiency. *Thrombosis and haemostasis*, 105(4), 635-646.
<https://doi.org/10.1160/TH10-08-0538>
4. Mulder, R., Croles, F. N., Mulder, A. B., Huntington, J. A., Meijer, K., & Lukens, M. V. (2017). SERPINC1 gene mutations in antithrombin deficiency. *British journal of haematology*, 178(2), 279-285.
<https://doi.org/10.1111/bjh.14658>
5. de la Morena-Barrio, B., Stephens, J., de la Morena-Barrio, M. E., Stefanucci, L., Padilla, J., Miñano, A., Gleadall, N., García, J. L., López-Fernández, M. F., Morange, P. E., Puurunen, M., Undas, A., Vidal, F., Raymond, F. L., Vicente, V., Ouwehand, W. H., Corral, J., Sanchis-Juan, A., & NIHR BioResource (2022). Long-Read Sequencing Identifies the First Retrotransposon Insertion and Resolves Structural Variants Causing Antithrombin Deficiency. *Thrombosis and haemostasis*, 122(8), 1369-1378.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1749345>
6. de la Morena-Barrio, M. E., Suchon, P., Jacobsen, E. M., Iversen, N., Miñano, A., de la Morena-Barrio, B., Bravo-Pérez, C., Padilla, J., Cifuentes, R., Asenjo, S., Deleuze, J. F., Trégouët, D. A., Lozano, M. L., Vicente, V., Sandset, P. M., Morange, P. E., & Corral, J. (2022). Two SERPINC1 variants affecting N-glycosylation of Asn224 cause severe thrombophilia not detected by functional assays. *Blood*, 140(2), 140-151.

<https://doi.org/10.1182/blood.2021014708>

7. Wójcik, M., de la Morena-Barrio, M. E., Michalik, J., Wypasek, E., Kopytek, M., Corral, J., & Undas, A. (2019). A series of 10 Polish patients with thromboembolic events and antithrombin deficiency: two new c.1154-1 G>C and c.1219-534 A>G SERPINC1 gene splicing mutations. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*, 30(5), 193-198. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000816>

8. de la Morena-Barrio, M. E., López-Gálvez, R., Martínez-Martínez, I., Asenjo, S., Sevivas, T. S., López, M. F., Wypasek, E., Entrena, L., Vicente, V., & Corral, J. (2017). Defects of splicing in antithrombin deficiency. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 1(2), 216-222. <https://doi.org/10.1002/rth2.12025>

9. Vatsiou, S., Zamanakou, M., Loules, G., Psarros, F., Parsopoulou, F., Csuka, D., Valerieva, A., Staevska, M., Porebski, G., Obtulowicz, K., Magerl, M., Maurer, M., Speletas, M., Farkas, H., & Germenis, A. E. (2020). A novel deep intronic SERPING1 variant as a cause of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, 69(3), 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.12.009>

10. Vaz-Drago, R., Custódio, N., & Carmo-Fonseca, M. (2017). Deep intronic mutations and human disease. *Human genetics*, 136(9), 1093-1111. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1809-4>

11. Catania, A., Ardisson, A., Verrigni, D., Legati, A., Reyes, A., Lamantea, E., Diodato, D., Tonduti, D., Imperatore, V., Pinto, A. M., Moroni, I., Bertini, E., Robinson, A., Carrozzo, R., Zeviani, M., & Ghezzi, D. (2018). Compound heterozygous missense and deep intronic variants in NDUFAF6 unraveled by exome sequencing and mRNA analysis. *Journal of human genetics*, 63(5), 563-568. <https://doi.org/10.1038/s10038-018-0423-1>

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om een pathogene of waarschijnlijk pathogene variant bij de onopgeloste families met antitrombinedeficiëntie identificeren.

Onderzoeksopzet

Het betreft een genetische mutatie-identificatiestudie o.b.v. een familiecohort

Inschatting van belasting en risico

Minimaal risico en minimale belasting voor de deelnemers: alleen een venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om voor deelname aan dit onderzoek in aanmerking te komen, moet een proefpersoon aan alle onderstaande criteria voldoen:

- destijds deelname als indexpatiënt of eerste- of tweedegraadsfamilielid aan de hierboven genoemde GRAS-studie en waarbij:
- op grond van laboratoriumbepalingen sprake van antitrombinedeficiëntie was
- geen genetische oorzaak vastgesteld werd
- destijds toestemming gegeven voor vervolgonderzoek;

- nieuwe toestemming voor deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 05-04-2024

Aantal proefpersonen: 9

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL85588.042.23