

Verbetering van de genetische en fenotypische screening van patiënten met renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen

Gepubliceerd: 16-04-2025 Laatste bijgewerkt: 28-04-2025

Het doel van dit onderzoek is om de genetische diagnose van patiënten met genetische renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen te verbeteren. We verwachten dat er meer diagnoses gesteld kunnen worden door genetische herscreening van patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57415

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genstudi

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen; nierziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ERC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genetisch onderzoek, renale tubulopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Patiëntgegevens, waaronder het primaire fenotype, de oorspronkelijke klinische diagnose, familiegeschiedenis, leeftijd, en geslacht
- * Genetische gegevens van patiënten, verkregen via eerdere (routine) genetische onderzoeken, of nieuw uitgevoerde whole exome screening (WES), mitochondriële DNA screening, en whole genome screening (WGS) resultaten.

Secundaire uitkomstmaten

- * Bepalen van de functie van ionen transporters in specifieke delen van de nierbuisjes op basis van verschillende testen, zoals de thiazide, furosemide, furosemide-fludrocortison, en de DDAVP tubulaire functie testen. Deze testen worden uitgevoerd op basis van het specifieke fenotype van de patient, of nadat een genetische variant (dit kan een al bekende variant of een nog onbekende variant zijn) gevonden is waarvan wordt gedacht dat deze de functie van de nierbuisjes beïnvloedt. Dit wordt gedaan om het fenotype beter te begrijpen en om het effect van een variant op het fenotype en de specifieke delen van de nierbuisjes beter te begrijpen.
- * Het identificeren en onderzoeken van nieuwe mutaties, zowel binnen als buiten het standaard nier WES panel.
- * In het geval van een mitochondriële variant waarvan het effect onbekend is,

het bepalen van het heteroplasmy niveau van een mtDNA variant in bloed, urine, en fibroblasten van de deelnemer, evenals de mitochondriële functie op basis van fibroblasten uit een huidbiopsie.

* Het gebruik van geavanceerde urinediagnostiek te onderzoeken om de screening van patiënten met behulp van urinaire extracellulaire vesikels (uEVs) en volwassen stamcellen (ASC*s) te verbeteren.

* Laboratoriumparameters worden voornamelijk door de behandelend arts uit het patiëntendossier gehaald en anoniem gedeeld met het onderzoeksteam. Wanneer de benodigde evaluaties niet recent of niet beschikbaar zijn, wordt er bloed afgenomen voor deze laboratoriumevaluaties in het Radboudumc. Voor elke analyse worden de waarden vergeleken met de normale referentiewaarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen zijn een heterogene groep genetische aandoeningen, waarbij het transport van de nierbuisjes verstoord is. Hierdoor presenteren patiënten zich met verstoring van de water-, elektrolyten-, en/of zuur-basebalans, wat zorgt voor een breed scala aan symptomen. De diagnose van renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen is meestal gebaseerd op een combinatie van klinische symptomen (fenotypering) en genetische screening. Echter, in een subgroep van patiënten kan de genetische diagnose niet worden vastgesteld. Tegenwoordig wordt het genetisch onderzoek voornamelijk gedaan via gen-specifieke testen of met whole exome sequencing (WES) met behulp van een gen paneel filter dat genen bevat waarvan bekend is dat ze gerelateerd zijn aan nierziekten. Niettemin omvat dit alleen nucleair gecodeerde genen waarvan bekend is dat ze nierziekten veroorzaken. Als gevolg hiervan worden gen mutaties in mitochondrieel DNA, mutaties buiten de exonen, en mutaties buiten het gen paneel momenteel gemist. Het ontbreken van de diagnose resulteert in enkel behandeling van de symptomen, dit kan voldoende zijn, maar wanneer het veroorzakende mechanisme niet bekend is, wordt de juiste behandeling niet altijd gevonden. Bovendien is het ontbreken van een diagnose zowel een psychologische last als een praktisch probleem (vanwege ziekteverlof,

verzekeringskwesties) voor patiënten. Het verbeteren van genetisch onderzoek zal dus niet alleen onze kennis over huidige (en mogelijk nieuwe) renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen verbeteren, maar het zal ook de kwaliteit van leven van patiënten beïnvloeden en (toekomstige) behandelingsopties verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de genetische diagnose van patiënten met genetische renale tubulopathie-gerelateerde aandoeningen te verbeteren. We verwachten dat er meer diagnoses gesteld kunnen worden door genetische herscreening van patiënten met behulp van het up-to-date nier genenpanel, waarbij het genetisch onderzoek wordt uitgebreid met whole exome screening (WES), mitochondriële DNA screening, en whole genome screening (WGS). Het secundaire doel is om nieuwe mutaties te identificeren en onderzoeken, zowel binnen en buiten de eerder toegepaste genetische onderzoeken. Bovendien zullen we, indien van toepassing, de fenotypering uitbreiden door aanvullend (klinisch, functioneel, en histologisch) onderzoek uit te voeren en als laatste zullen we geavanceerde urine diagnostiek onderzoeken.

Onderzoeksopzet

exploratieve studie

Inschatting van belasting en risico

Voor sommige patiënten is er geen fysiek risico, vanwege het gebruik van eerder verkregen genetische gegevens en/of eerder verkregen materiaal. De loop van het onderzoek hangt af van de patiënt, en de patiënt kan op elk moment beslissen om te stoppen. Het fysieke risico van deze studie wordt voornamelijk bepaald door de tubulaire ionentransport functie testen, vanwege het gebruik van bijvoorbeeld thiazide, dit risico is laag. Het Radboudumc Expertise Centrum voor Zeldzame Nieraandoeningen heeft gevalideerde protocollen voor dergelijke testen, deze protocollen bevatten instructies over het detecteren en voorkomen van complicaties. Verder kent deze studie weinig fysiek risico, wel is er enige fysieke belasting, zoals het verzamelen van bloedmonsters, 24-uurs urine, indien van toepassing een huidbiopsie, evenals mogelijke extra ziekenhuisbezoeken hiervoor. Daarnaast is er ook psychologische belasting verbonden aan deze studie. Hoewel alle patiënten genetisch onderzoek ondergaan zijn in het Radboudumc, worden niet alle patiënten momenteel actief gevolgd op onze polikliniek. Er zal dus opnieuw contact opgenomen moeten worden, en dit kan onverwacht zijn voor sommige patiënten. De genetische onderzoeken brengen ook een psychologische last met zich mee, zoals de kans op nevenbevindingen of het alsnog niet vinden van een diagnose. Patiënten die akkoord gaan met toegang tot hun genetische gegevens, zijn niet verplicht om door te gaan met de andere stappen, of dit nu aanvullend genetisch onderzoek of functionele testen zijn.

Patiënten kunnen op elk moment tijdens of na deze studie hun toestemming intrekken. Daarnaast zal er een up-to-date bioinformatica filter worden gebruikt om de kans op nevenbevindingen te verkleinen door bekende pathogene varianten (niet gerelateerd aan nier tubulopathieën) te verbergen die anders aan de patiënt vermeld moeten worden. In het geval van een mitochondriële variant waarvan het effect onbekend is, het bepalen van het heteroplasmy niveau van een mtDNA variant in bloed, urine, en fibroblasten van de deelnemer, evenals de mitochondriële functie op basis van fibroblasten uit een huidbiopsie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- * De patiënt moet genetisch onderzoek ondergaan zijn dat niet geresulteerd heeft in een genetische diagnose die het fenotype kan verklaren, dit moet uitgevoerd zijn door het Radboudumc
- * De patiënt moet klinisch bewijs hebben van renaal verlies van zouten, HCO₃-, zuur, glucose, aminozuren, (laagmoleculair) eiwitten en/of water, en zich presenteren met een fenotype dat suggereert dat er sprake is van een niertubulopathie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een eerdere (genetische) diagnose die het aan niertubulopathie-gerelateerde fenotype volledig verklaart

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-10-2024

Aantal proefpersonen: 100

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL87808.091.24