

Het gebruik van next generation sequencing voor het vinden van oorzakelijke genen bij patienten met ernstige microcefalie

Gepubliceerd: 27-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Nagaan hoe exome sequencing de genetische diagnostiek bij patienten met ernstige microcefalie kan verbeteren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35505

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetica van microcefalie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

kleine hoofdomvang, microcefalie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Exome sequencing, Genen, Microcefalie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal pathogene mutaties in bekende en nieuw te identificeren genen betrokken bij het ontstaan van ernstige microcefalie.

Secundaire uitkomstmaten

Geschatte toename in diagnostische opbrengst en snelheid ten opzichte van de huidige gangbare diagnostische testen en sequentieel genetisch onderzoek bij patiënten met ernstige microcefalie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ontwikkeling van de hersenen heeft een directe invloed op de hoofdomvang. Bij mensen met ernstige microcefalie is de hoofdomvang meer dan 3 standaard deviaties kleiner dan het gemiddelde. Meestal gaat ernstige microcefalie gepaard met een verstandelijke beperking en/of ontwikkelingsachterstand. Ernstige microcefalie kan veroorzaakt worden door een groot aantal verschillende aandoeningen en syndromen. Na uitsluiting van chromosoomafwijkingen, omgevingsfactoren (zoals foetaal alcohol syndroom) en herkenbare syndromen blijft de kans op herhaling aanzienlijk, namelijk ongeveer 20%. Dit suggereert een belangrijke bijdrage van autosomaal recessieve aandoeningen. Tot nu toe zijn er meerdere genen betrokken bij het ontstaan van microcefalie geïdentificeerd. De analyse van deze genen in een diagnostische setting is echter maar beperkt beschikbaar en arbeidsintensief. Daarnaast verklaren mutaties in deze bekende genen slechts een klein deel van de prevalentie van microcefalie. Daarom bestaat er een behoefte aan een snellere en bredere benadering om het diagnostisch proces te verbeteren, de diagnostische opbrengst te vergroten en om andere nog onbekende genen betrokken bij het ontstaan van microcefalie te identificeren.

Doel van het onderzoek

Nagaan hoe exome sequencing de genetische diagnostiek bij patienten met ernstige microcefalie kan verbeteren.

Onderzoeksopzet

Mutatie analyse met behulp van exome sequencing.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's verbonden aan deelname zijn minimaal. Er wordt eenmalig een venapunctie verricht, echter alleen indien geen DNA beschikbaar. Er is geen direct voordeel aan deelname. Echter de identificatie van pathogene mutaties kan de patiënt en zijn/haar familie ten goede komen. Het kan de erfelijksvoorlichting verbeteren, helpen bij het maken van reproductieve keuzes, dragerschaponderzoek bij familieleden mogelijk maken en mogelijkheden bieden voor prenatale diagnostiek.

De studie richt zich op patiënten met ernstige microcefalie vanwege de verwachte hoge bijdrage van autosomaal recessieve aandoeningen. Dit helpt bij het zoeken naar oorzakelijke genen door selectie op basis van de aanwezigheid van ten minste twee mutaties (homozygoot of heterozygoot) in hetzelfde gen of via gedeelde haplotypen (identical-by-descent).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001
9700 RB Groningen
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

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Een hoofdomtrek beneden -3 SD bij geboorte of beneden -4 SD op andere leeftijden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Oorzakelijke chromosoomafwijking vastgesteld met array CGH

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-01-2011
Aantal proefpersonen:	750
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2011
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	NL38198.042.11