

Genen en genfunctie in bicuspidale aortakleppen

Gepubliceerd: 10-04-2007 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van mutaties die belangrijk zijn voor het ontwikkelen van een bicuspidale aortaklep. Met als aanvulling op het primaire doel, het secundaire doel van deze studie is het karakteriseren van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35653

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genen in bicuspidale aortakleppen

Aandoening

- Hartklepaandoeningen
- Hart- en vaatandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

aangeboren tweeslippige aortaklep, congenitale bicuspidale aortaklep

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bicuspide aortaklep, gen, genfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificeren van genvariaties/mutaties in patienten met een bicuspide aortaklep en ernstige aortastenose, die aortaklep chirurgie ondergaan. Het optreden van genvariaties/mutaties in een cohort van patienten met een stenotische aorta klep.

Secundaire uitkomstmaten

Karakteriseren van de aard van het effect van elke geïdentificeerde mutatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de algemene populatie komt een bicuspide aortaklep frequent voor (0.5-0.8%) en uit studie is gebleken dat dit ook een erfelijke aandoening kan zijn. Tot op heden heb 2 studies al mutaties in het NOTCH gen (dat belangrijk is voor een proces genaamd epitheliale-mesenchymale transformatie (EMT), dat essentieel is voor klepformatie) gevonden bij patienten met zo'n bicuspide aortaklep. In dierstudies zijn reeds veel genen bekend die belangrijk zijn voor EMT en dus voor de klepvorming, maar tot op heden zijn deze genen niet onderzocht in de mens.

Bicuspide kleppen hebben een hoger risico op stenosering van de klep dan een tricuspide klep. Ook hebben deze patiënten een verhoogd risico op levensbedreigende gebeurtenissen, zoals aortadissectie en plotse hartdood. Vroege identificatie van patiënten met zo'n klep is daarom noodzakelijk.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het identificeren van mutaties die belangrijk zijn voor het ontwikkelen van een bicuspide aortaklep. Met als aanvulling op het primaire doel, het secundaire doel van deze studie is het karakteriseren van het effect van de gevonden mutaties op eiwitfunctie door

functionale analyse.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een multicenter observationele cross-sectionele studie worden. Patienten die gepland zijn voor een aortaklepvervangende operatie in het kader van ernstige aortaklepstenose zullen benaderd worden voor deze studie. 20 ml bloed zal worden afgenomen voor DNA extractie.

Pre-operatief ondergaan de patiënten een CT-scan van het hart ter bepaling van de diameter van de aorta ascendens en ter bepaling van de functionaliteit van de aortaklep en het aantal klepbladen.

Tijdens de klepoperatie, wordt de aortaklep gefotografeerd en verwijderd, waarbij de chirurg de klepbladen zal inspecteren. Tevens zal de chirurg beoordelen of er sprake is van aortadilatatie of andere aortale pathologie (zoals coarctatie). Vervolgens wordt de aortaklep zo snel mogelijk naar de afdeling pathologie getransporteerd waar de klep door de patholoog wordt gefotografeerd en bestudeerd. Vervolgens wordt een deel van de klep snel ingevroren en het andere in formalyne gefixeerd. Zowel het bevroren als gefixeerde weefsel zal worden opgeslagen in een weefselbank voor verdere analyse. DNA wordt gesequenced. Polymerase Chain Reaction (PCR) wordt gebruikt voor de kandidaatgenen waar we in geïnteresseerd zijn. Vervolgens zal naar de aard van het effect van elke geïdentificeerde mutatie worden gekeken middels functionele analyse.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van deelname voor de patiënt aan deze studie is gestegen door het toevoegen van pre-operatieve CT aan het protocol. Echter, het maatschappelijk belang hiervan is zeer groot, aangezien de uitkomsten in de toekomst kunnen helpen bij het vroegtijdig identificeren en behandelen van bicuspide aortaklepstenose. De patient hoeft verder alleen toestemming te geven dat 20 ml bloed extra wordt afgenomen en dat zijn aortaklep zal worden opgeslagen in een weefselbank, in plaats van dat deze klep wordt vernietigd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3508 GA Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
3508 GA Utrecht
Nederland

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)

Patienten met ernstige aortaklepstenose, die gepland zijn voor aortaklep vervangende operatie, informed consent, leeftijd boven de 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd onder de 18 jaar, geen geplande aortaklep vervangende operatie, andere cardiale aandoeningen (myocardinfact, endocarditis etc), andere genetische aandoeningen (Marfan e.d.)

Onderzoeksopzet

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:	19-06-2007
Aantal proefpersonen:	434
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL15597.041.07