

Genetische oorsprong van herhaalde molazwangerschappen

Gepubliceerd: 10-05-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Dit onderzoek heeft twee doelstellingen: 1) Ten eerste willen we de frequentie van mutaties in de genen NLRP7 en KHDC3L bij vrouwen met herhaalde molazwangerschappen in Nederland bepalen. 2) Daarna willen we nieuwe kandidaat genen identificeren die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Placenta-, amnion- en holteafwijkingen (excl. bloedingen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38464

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetische oorsprong van molazwangerschappen

Aandoening

- Placenta-, amnion- en holteafwijkingen (excl. bloedingen)

Synoniemen aandoening

druiventroszwangerschap

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Veni ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: etiologie, genetica, molazwangerschap, NLRP7

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) De frequentie bepalen van mutaties in de genen NLRP7 en KHDC3L bij vrouwen met herhaalde molazwangerschappen in Nederland.
- 2) Het identificeren van nieuwe kandidaatgenen die een rol spelen bij het ontstaan van herhaalde molazwangerschappen.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een molazwangerschap is een niet-levensvatbare vorm van zwangerschap waarbij in de meeste gevallen een embryo ontbreekt. Een molazwangerschap komt bij ongeveer 1 op de 1000 zwangerschappen voor. Er wordt een onderverdeling gemaakt in complete en partiële mola's. Een complete mola (46,XX, soms 46,XY) heeft een diploïd karyotype, ontstaan door duplicatie van het haploïde genoom van een spermacel in een eicel zonder kern of door de fusie van twee spermacellen met een eicel zonder kern. Foetale delen worden niet gezien in complete mola's. Trophoblastproliferatie en hydropische villi zijn vaak prominent en diffuus aanwezig. Partiële mola's zijn meestal triploïd (69,XXX of 69,XXY). Dit ontstaat door de bevruchting van een normale eicel door één gedupliceerde spermacel of bevruchting door twee spermacellen. Foetale delen kunnen aanwezig zijn.

Na de evacuatie van een mola door middel van een zuigcurettage, verdwijnt achterblijvend trofoblastweefsel meestal spontaan. In sommige gevallen persisteert de mola en kunnen er metastasen ontstaan. Dit heet persisterende trofoblastziekte. Dit is een klinische diagnose en wordt bepaald door de productie van het serum human chorionic gonadotropin (hCG). Volgens de FIGO-criteria, definiëren we persisterende trofoblastziekte als 1) een plateau in wekelijkse hCG-concentraties gedurende 3 opeenvolgende weken, 2) een toename in serum hCG concentratie gedurende 2 weken en 3) nog detecteerbare hCG-concentraties meer dan 6 maanden na de evacuatie. Persisterende trofoblast ontstaat in ongeveer 15% van de complete mola's en slechts 0,5-5,6% van de partiële mola's.

Sommige niet-gestationele maligniteiten kunnen ook hCG produceren. In de meeste gevallen kan door middel van histologie het verschil worden aangetoond. In lastige gevallen kunnen genetische onderzoeken waardevol zijn in het stellen van de juiste diagnose.

Diploïde mola's zijn vaak androgeen met twee identieke (homozygoot) of twee verschillende vaderlijke chromosomen (heterozygoot). Naast de gebruikelijke androgene diploïde mola's, wordt in sommige gevallen (4%) een biparentaal genoom gevonden. Dit is vaak geassocieerd met familiale herhaalde molazwangerschappen. Herhaalde molazwangerschappen komen bij zo'n 1-6% van de patiënten met een sporadische mola voor. Familiale biparentale mola's zijn vaak compleet. Familiale en niet-familiale herhaalde mola's kunnen geassocieerd zijn met mutaties in bepaalde genen die resulteren in een defecte imprinting. In een aantal families met herhaalde molazwangerschappen worden mutaties in het gen NLRP7 gevonden, in anderen echter weer niet. Recent onderzoek impliceert een tweede gen, KHDC3L (C6orf221). Er wordt gesuggereerd dat NLRP7 en KHDC3L een wisselwerking hebben op elkaar.

Het doel van dit onderzoek is het exploreren van genetische veranderingen die molazwangerschappen kunnen verklaren. Door het systematisch screenen van de genen NLRP7 en KHDC3L kan de prevalentie van mutaties in deze genen in Nederlandse vrouwen met herhaalde molazwangerschappen bepaald worden. Door middel van exome sequencing bij patiënten met herhaalde molazwangerschappen, zonder een mutatie in de genen NLRP7 of KHDC3L, wordt gezocht naar nieuwe kandidaat genen die betrokken kunnen zijn bij het ontstaan van molazwangerschappen, persisterende trofoblastziekte en andere vormen van aberrante zwangerschap.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft twee doelstellingen:

- 1) Ten eerste willen we de frequentie van mutaties in de genen NLRP7 en KHDC3L bij vrouwen met herhaalde molazwangerschappen in Nederland bepalen.
- 2) Daarna willen we nieuwe kandidaat genen identificeren die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van herhaalde molazwangerschappen.

Onderzoeksopzet

De onderzoeksopzet voor de 2 doelstellingen:

- 1) Er werden vrouwen geïdentificeerd die minstens twee keer een molazwangerschap hebben gehad. Het curettagemateriaal van deze vrouwen zal retrospectief en prospectief verzameld worden van de pathologie laboratoria van hun ziekenhuizen en worden gereviseerd door een ervaren patholoog om zeker te zijn van de diagnose 'mola'. Verder zal er een bloedmonster worden afgenomen bij de patiënten en zal een stamboom worden getekend. Na de isolatie van DNA uit het bloed van de patiënten wordt met behulp van Sanger sequencing getest op

puntmutaties in de genen NLRP7 of KHDC3L om hiermee de frequentie van mutaties in deze genen bij vrouwen met herhaalde molazwangerschappen in Nederland te bepalen.

2) In een tweede stap zullen we van 5-10 vrouwen zonder mutaties in de bekende genen NLRP7 en KHDC3L het DNA verder onderzoeken, het liefst van de vrouwen met het hoogste aantal mola's. Om nieuwe kandidaatgenen te identificeren die een rol spelen bij herhaalde molazwangerschappen, zal exoom sequencing worden uitgevoerd op het bloed van deze vrouwen dat is verkregen bij de eerste doelstelling.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien alle patiënten hun behandeling voor hun molazwangerschap al hebben afgerond, heeft dit onderzoek geen invloed op de behandeling van de patiënt. De belasting bestaat uit het afnemen van een bloedmonster.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

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)

objective 1:

- patiënten met een geschiedenis van minimaal twee molazwangerschappen; objective 2:
- patiënten uit objective 1 zonder een bekende mutatie in de genen NLRP7 of KHDC3L

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

objective 1:

- patiënten met een geschiedenis van minder dan twee molazwangerschappen; objective 2:
- patiënten uit objective 1 met een mutatie in de genen NLRP7 of KHDC3L

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2013

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2013

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	NL43653.091.13