

Multiple Sclerose familie studie - Een studie om zeldzame genetische varianten gerelateerd aan Multiple Sclerose (MS) op te sporen in tien Nederlandse families waarin veel MS voorkomt

Gepubliceerd: 11-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Ons primaire doel is om zeldzame mutaties gerelateerd aan MS op te sporen in families waarin veel MS voorkomt. Een secundair doel is om de fenotypes in deze families in kaart te brengen en deze proberen in verband te brengen met de genetische/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44305

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Multiple Sclerose familie studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

demyelinisatie ziekte, multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Drug Target ID, Ltd.

Overige ondersteuning: Drug Target ID Ltd. (www.drugtargetid.nl)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: familiale ziekte, genetische factoren, multiple sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voorkomen van zeldzame varianten in genetische data in familiale MS.

Secundaire uitkomstmaten

Fenotypische data in een familie die mogelijk gerelateerd kan worden aan de genetische/biologische bevindingen in de primaire uitkomstmaat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een chronische inflammatoire en degeneratieve aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZ) met veel heterogeniteit in het ziekteverloop. In het CZ, de neurale uitlopers die hersensignalen uitzenden, zijn ingepakt door myeline. De myeline wordt gemaakt en onderhouden door zogenaamde oligodendrocyte cellen. In MS brengen ontstekingen schade aan de blood-brain barriere en worden immuun reacties opgewekt, wat uiteindelijk leidt tot demyelinazatie (Franklin & Ffrench-Constant, 2008). Dit leidt tot progressieve neurodegeneratie (Trapp & Nave, 2008). MS wordt veroorzaakt door een complexe interactie tussen gen-omgevingsfactoren, en de oorzaken van MS zijn nog niet volledig begrepen (Hauser & Oksenberg, 2006; Lucchinetti et al., 2000).

De meeste mensen met MS maken in het begin periodes van weken of maanden door met neurologische symptomen en terugvallen (relapses). Hierna verdwijnen de symptomen vaak of volledig, dit wordt de relapsing-remitting form van MS genoemd (RRMS). Zonder behandeling krijgt meer dan 50% van de mensen met RRMS progressieve handicaps na ongeveer 15 jaar, ookwel secondary progressive MS, SPMS, genoemd (Rovira, Auger, & Alonso, 2013). Andere vormen van MS zijn de primary progressive vorm van MS (PPMS), waarbij patiënten gestage achteruitgang

waarnemen zonder de typische terugvallen, en Progressive Relapsing MS (PRMS), een subtype gerelateerd aan PPMS maar met acute relapses die niet gevolgd worden met redelijk herstel.

Op dit moment zijn er 13 medicijnen goedgekeurd voor behandeling van RRMS. Er zijn ook vele nieuwe medicijnen op dit moment in klinische test fases. Er worden zeer verschillende reacties op de behandelingen waargenomen, wat duidt op een diversiteit in pathologie bij MS. De heterogeniteit bij MS is gelinkt aan zowel genetische als omgevingsfactoren (Lucchinetti et al., 2000). Hoewel sommige MS medicijnen het aantal terugvallen en de snelheid van neurodegeneratie weten te remmen, is er nog geen medicijn dat MS geneest. Daarom is het belangrijk om meer inzicht te krijgen in de oorzaak van MS.

Bij verschillende neurologische aandoeningen zijn er zeldzame genetische variaties gevonden, die belangrijke inzichten hebben gegeven in de moleculaire mechanismen bij MS, bijv bij autisme spectrum aandoeningen (Sanders et al., 2012), schizofrenie (Xu et al., 2011), taalaandoeningen (Fisher & Scharff, 2009) en intellectuele aandoeningen (Mitra, Dodge, Van Ness, Sokeye, & Van Ness, 2017). Recente vooruitgangen in de ontwikkeling van WES hebben geleid tot het identificeren van de genetische basis van complexe ziektes voor 25-40% van de patienten (Sawyer et al., 2016). Om zeldzame mutaties op te sporen, is onderzoek gericht op families waarin veel MS voorkomt. Bij deze families is de kans relatief het hoogst om een zeldzame mutatie te vinden, in tegenstelling tot de veel voorkomende genetische variaties met kleine effect size. Zeldzame mutaties met een sterk effect op de gezondheid werden normaal gezien niet doorgegeven tijdens de evolutie. Identificatie van zeldzame mutaties in familiare gevallen, geeft onderzoekers belangrijke aanwijzingen naar de oorzaak van MS. In niet-familiare gevallen van complexe ziektes, zijn over het algemeen een groot aantal genetische variaties met kleine effect size die bijdrage aan de ziekte (Acuna-Hidalgo, Veltman, & Hoischen, 2016; O'Roak et al., 2011; Vissers et al., 2010). In familiare gevallen hebben gerelateerde familieleden vaak eenzelfde ernst van de ziekte en leeftijd van de eerste symptomen (Korn, 2008; Trapp & Nave, 2008). Bij MS zijn slechts enkele zeldzame mutaties geïdentificeerd (Trapp & Nave, 2008; Wang et al., 2016).

Bij familiare MS wordt een 300-voudige verhoging op MS waargenomen bij monozygote tweelingen en een 20-40-voudige verhoging bij directe familieleden, wat suggereert dat er een genetische invloed is (Sadovnick, Ebers, Dyment, & Risch, 1996). Familiare gevallen van MS komen dus relatief veel voor. Bovendien leidt genetische voorbeschiktheid voor MS tot het krijgen van MS op jongere leeftijd (Sadovnick, Yee, Ebers, & Risch, 1998; Trapp & Nave, 2008). Een zeldzame mutatie is recent gevonden in het gen NR1H3, een nucleaire receptor betrokken bij inflammatie en het immuun systeem (Wang et al., 2016). Een andere familiestudie heeft een zeldzame mutatie gevonden in het gen CYP27B1, betrokken bij vitamine D regulatie; het is al langer aangetoond dat de omgevingsfactor vitamine D betrokken is bij MS pathologie (Ramagopalan et al., 2011). Verder heeft een familiare studie aangetoond dat het TYK2 gen betrokken

is bij het ontstaan van MS (Dyment et al., 2012). Samengevat kunnen zeldzame mutaties dus inzicht geven in het begrip van het ontstaan van de ziekte MS en de pathologie van MS.

Acuna-Hidalgo, R., Veltman, J. A., & Hoischen, A. (2016). New insights into the generation and role of de novo mutations in health and disease. *Genome Biology*, 17(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1110-1>

Bamshad, M. J., Ng, S. B., Bigham, A. W., Tabor, H. K., Emond, M. J., Nickerson, D. A., & Shendure, J. (2011). Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nature Reviews. Genetics*, 12(11), 745*755. <https://doi.org/10.1038/nrg3031>

Dyment, D. A., Cader, M. Z., Chao, M. J., Lincoln, M. R., Morrison, K. M., Disanto, G., * Ramagopalan, S. V. (2012). Exome sequencing identifies a novel multiple sclerosis susceptibility variant in the TYK2 gene. *Neurology*, 79(5), 406*411. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182616fc4>

Franklin, R. J. M., & Ffrench-Constant, C. (2008). Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nature Reviews. Neuroscience*, 9(11), 839*855. <https://doi.org/10.1038/nrn2480>

Gershon, E. S., & Grennan, K. S. (2015). Genetic and genomic analyses as a basis for new diagnostic nosologies. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 69*78.

Hauser, S. L., & Oksenberg, J. R. (2006). The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*, 52(1), 61*76. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.011>

Korn, T. (2008). Pathophysiology of multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 255 Suppl 6, 2*6. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-6001-2>

Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M., & Lassmann, H. (2000). Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Annals of Neurology*, 47(6), 707*717.

Mitra, A. K., Dodge, J., Van Ness, J., Sokeye, I., & Van Ness, B. (2017). A de novo splice site mutation in EHMT1 resulting in Kleefstra syndrome with pharmacogenomics screening and behavior therapy for regressive behaviors. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 5(2), 130*140. <https://doi.org/10.1002/mgg3.265>

O*Roak, B. J., Deriziotis, P., Lee, C., Vives, L., Schwartz, J. J., Girirajan, S., * Eichler, E. E. (2011). Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nature Genetics*, 43(6), 585*589. <https://doi.org/10.1038/ng.835>

Ramagopalan, S. V., Dyment, D. A., Cader, M. Z., Morrison, K. M., Disanto, G., Morahan, J. M., * Ebers, G. C. (2011). Rare variants in the CYP27B1 gene are associated with multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 70(6), 881*886. <https://doi.org/10.1002/ana.22678>

Rovira, A., Auger, C., & Alonso, J. (2013). Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6(5), 298*310. <https://doi.org/10.1177/1756285613484079>

Sadovnick, A. D., Yee, I. M., Ebers, G. C., & Risch, N. J. (1998). Effect of age at onset and parental disease status on sibling risks for MS. *Neurology*,

50(3), 719*723.

Sanders, S. J., Murtha, M. T., Gupta, A. R., Murdoch, J. D., Raubeson, M. J., Willsey, A. J., * State, M. W. (2012). De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*, 485(7397), 237*241. <https://doi.org/10.1038/nature10945>

Sawyer, S. L., Hartley, T., Dymont, D. A., Beaulieu, C. L., Schwartzentruber, J., Smith, A., * Boycott, K. M. (2016). Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clinical Genetics*, 89(3), 275*284. <https://doi.org/10.1111/cge.12654>

Trapp, B. D., & Nave, K.-A. (2008). Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annual Review of Neuroscience*, 31, 247*269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>

Vissers, L. E. L. M., de Ligt, J., Gilissen, C., Janssen, I., Steehouwer, M., de Vries, P., * Veltman, J. A. (2010). A de novo paradigm for mental retardation. *Nature Genetics*, 42(12), 1109*1112. <https://doi.org/10.1038/ng.712>

Wang, Z., Sadovnick, A. D., Traboulsee, A. L., Ross, J. P., Bernales, C. Q., Encarnacion, M., * Vilariño-Güell, C. (2016). Nuclear Receptor NR1H3 in Familial Multiple Sclerosis. *Neuron*, 92(2), 555. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.028>

Xu, B., Roos, J. L., Dexheimer, P., Boone, B., Plummer, B., Levy, S., * Karayiorgou, M. (2011). Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nature Genetics*, 43(9), 864*868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>

Ziemssen, T., Derfuss, T., de Stefano, N., Giovannoni, G., Palavra, F., Tomic, D., * Schippling, S. (2016). Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 263(6), 1053*1065. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7986-y>

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om zeldzame mutaties gerelateerd aan MS op te sporen in families waarin veel MS voorkomt. Een secundair doel is om de fenotypes in deze families in kaart te brengen en deze proberen in verband te brengen met de genetische/biologische bevindingen.

Onderzoeksopzet

Patiënt-controle onderzoek binnen families

Inschatting van belasting en risico

Voor de genetische analyse worden de patienten gevraagd voor een bloedstaal die verzameld wordt tijdens een thuisbezoek door daartoe bevoegd personeel. De patienten worden ook gevraagd om twee vragenlijsten in te vullen om inzicht te krijgen in hun ziektebeeld en ziektegeschiedenis. Om verdere inzichten te krijgen in de familiegeschiedenis, bijvoorbeeld blootstelling aan

omgevingsfactoren, worden de MS patienten en eenzelfde aantal gezonde controle familieleden gevraagd om deel te nemen aan een semi-gestructureerd interview van ongeveer 30 minuten. Een mogelijk risico bij deze studie is dat de patienten worden geconfronteerd met de erfelijkheid van hun ziekte en daardoor gaan reflecteren op hun familie situatie, wat mogelijk kan leiden tot negatieve emoties.

Contactpersonen

Publiek

Drug Target ID, Ltd.

Toernooiveld 200
Nijmegen 6500EC
NL

Wetenschappelijk

Drug Target ID, Ltd.

Toernooiveld 200
Nijmegen 6500EC
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)

Voor patiënten met MS:

Diagnose MS minstens een jaar

Kunnen en willen deelnemen aan de studie

Minstens 18 jaar oud zijn

Minstens een familielid met de diagnose MS uit een andere generatie, die ook aan de inclusiecriteria voldoet.

Minstens twee gezonde controle familieleden die willen en kunnen meedoen aan deze studie; Voor de gezonde controle familieleden (broers/zussen, neven/nichten, (groot)ouders en tantes/ooms):

Mee willen en kunnen doen aan de studie

Minstens 18 jaar oud zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet van toepassing.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-08-2017
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

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	NL62481.028.17