

Schildklierfenotype bij Down syndroom verklaren door middel van epigenetica

Gepubliceerd: 08-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De rol van persisterende epigenetische effecten van een extra chromosoom 21 op de HHS-as aantonen en hiermee een verklaring bieden voor DS specifieke schildklier fenotype, in een groep patiënten met DS bij wie schildklierdata bekend zijn.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46203

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Epigenetische oorzaak Down syndroom schildklierfenotype

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Schildklieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Schildklieraandoeningen in Down syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Down syndroom, Epigenetica, Schildklier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen in DNA methylerings patronen van hypothalamus-hypofyse-schildklier-as gerelateerde genen in kinderen met Down syndroom met de meest ernstige schildklierfenotype vergeleken met de groep met de mildste schildklierfenotype.

Secundaire uitkomstmaten

Schildklier functie parameters (TSH, vrij T4, anti-TPO):

Schildklierfunctie gegevens zijn beschikbaar vanaf de neonatale leeftijd tot de leeftijd van 10 jaar. Hoewel we niet verwachten dat de ernst van het schildklierfenotype veranderd zal zijn is het belangrijk om de ernst te verifiëren met een recente meting. Ook is het belangrijk patiënten te identificeren die sinds de leeftijd van 10 jaar eventueel autoimmuun hypothyreoïdie hebben ontwikkeld (anti-TPO positief) omdat deze patiënten geëxcludeerd moeten worden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Down syndroom (DS) wordt gekarakteriseerd door een extra chromosoom 21 en is geassocieerd met verscheidene aangeboren afwijkingen. DS is ook geassocieerd met een specifiek schildklier fenotype waarbij er een milde TSH elevatie is en licht verlaagde T4 concentraties. De oorzaak voor deze andere schildklierhormoon waarden is onbekend en het blijft omstreden of het behandeling behoeft.

Eerdere studies hebben laten zien dat de extra chromosoom 21 in trisomie 21 epigenetische effecten heeft op loci buiten dit chromosoom en dat dit relevant is voor DS geassocieerde fenotype. Het is onze hypothese dat de DS specifieke schildklier fenotype het gevolg is van epigenetische effecten van het extra chromosoom 21 op genen die betrokken zijn bij de hypothalamus-hypofyse-schildklier (HHS) as. In een recent (nog niet gepubliceerde) studie hebben we DNA methylerings patronen geanalyseerd van 179 HHS-as gerelateerde genen in 10 neonaten met DS. We vonden 151 significant anders gemethyleerde genen vergeleken met 10 controles. Data betreffende schildklier fenotype waren in deze studie niet beschikbaar (protocol 2015_211).

Doel van het onderzoek

De rol van persisterende epigenetische effecten van een extra chromosoom 21 op de HHS-as aantonen en hiermee een verklaring bieden voor DS specifieke schildklier fenotype, in een groep patienten met DS bij wie schildklierdata bekend zijn.

Onderzoeksopzet

Observationele meting met invasieve metingen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat uit een eenmalig bezoek aan het AMC en een eenmalige veneuze punctie (12 ml). Risico's zijn zeer klein en bestaan uit mogelijk ontstaan van hematoom.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Tussen 1999 en 2001 werd in ons centrum een gerandomiseerde placebo gecontroleerde trial verricht naar het effect van schildklierhormoon behandeling op de psychomotore ontwikkeling in een cohort neonaten met Down syndroom. In 2012 werd een follow-up study verricht (op de leeftijd van 10.7 jaar). Aangezien dit een groep kinderen met Down syndroom is waarbij het fenotype duidelijk vastgesteld is met name wat betreft schildklierfunctie, is dit een zeer fraaie groep om de lange termijn effecten te onderzoeken. Voor deze studie worden alleen kinderen vanuit de placebo groep geincludeerd en alleen de kinderen die geen schildklierhormoon suppletie gebruiken en geen tekenen van schildklier-autoimmunititeit vertonen. Toestemming om nogmaals benaderd te worden werd eerder verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kinderen uit de behandelde groep in de oorspronkelijke trial. Kinderen die nu schildklierhormoon suppletie gebruiken. Kinderen met tekenen van schildklier autoimmunititeit.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-04-2016

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL55622.018.15