

Erfelijke Oorzaak Aangeboren Hartafwijkingen

Identificatie van genetische variaties die aangeboren hartafwijkingen veroorzaken

Gepubliceerd: 01-12-2015 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstelling: Identificatie van genetische varianten die AHA veroorzaken (identificatie kandidaatgenen). Expressie van deze kandidaatgenen in zebrafismodellen. Overkoepelende doel is het verkrijgen van inzicht in de hartontwikkeling en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47377

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GO Heart studie

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Aangeboren hartafwijkingen, Congenitale hartafwijkingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Vrienden van het WKZ

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aangeboren, Erfelijkheid, Hartafwijking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aanleggen van een biobank. Het identificeren van nieuwe genetische varianten (mutaties) die AHA veroorzaken. De kandidaatgenen die worden gevonden worden vervolgens getest in een zebrawismodel om hun rol in de hartontwikkeling en het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen te objectiveren.

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen van functionele consequenties van de gevonden genetische varianten door ze te correleren aan klinische patiënteninformatie.
- Nieuwe genen toevoegen aan de standard diagnostiek voor AHA
- Introductie van genetische analyse als standaard zorg voor kinderen met een AHA.
- Betrekken van de andere Nederlandse kinderhartcentra in deze aanpak.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Aangeboren Hartafwijkingen (AHA) zijn de meest voorkomende aangeboren afwijkingen die we kennen en zijn ook de meest belangrijke als we kijken naar mortaliteit en morbiditeit. Recent onderzoek heeft laten zien dat bepaalde AHA zoals de bicuspide aortaklep vaak erfelijk zijn. Ondanks de steeds betere behandelingen voor AHA is er nog steeds een belangrijke mortaliteit en morbiditeit. Zo is de prognose van een kind met een ernstige hartafwijking nog steeds slechter dan die van een kind met leukemie. De impact van aangeboren hartafwijkingen is qua ziektelast vergelijkbaar met kanker of reuma (WHO, Global Burden of Disease 2004). Verder blijft het moeilijk het beloop van AHA te voorspellen, zowel voor als na de geboorte. Onderzoek richt zich

tegenwoordig veel op de lange termijn consequenties van AHA zoals de neurologische outcome en late complicaties. Dit terwijl juist het ontrafelen van de oorzaak van AHA inzicht geeft in de ontwikkeling van het hart en de hartafwijking en risico's die de patiënt loopt met een AHA. Dit zijn nu juist belangrijke aspecten als we praten over ziektepreventie.

Het is extreem belangrijk om te weten of er een genetische (erfelijke) oorzaak is voor de hartafwijking om de volgende redenen: (1) er kunnen nog andere organen betrokken zijn (2) door de oorzaak te kennen krijgen we inzicht in het beloop van de ziekte. Door het identificeren van de erfelijke oorzaak van AHA krijgen we inzicht in het beloop van de ziekte zowel voor als na de geboorte. Met het correleren van erfelijke oorzaak (genotype) en het beloop (fenotype) kunnen we de behandeling precies afstemmen op de patiënt. Zo kunnen we leren welke ongeboren kinderen baat kunnen hebben bij een foetale interventie en welke juist niet en leren we bij welke kinderen we een vroeg gecompliceerd beloop van de hartafwijking kunnen verwachten. Ook zal de genotype $\Leftrightarrow$ fenotype relatie ons meer leren over het beloop langer na de geboorte. Het zal ons leren welke patiënten nauwkeurig vervolgd moeten worden en bij wie laagdrempelig een operatie moet worden uitgevoerd om verdere achteruitgang van het hart te voorkomen. Ook zal het ons leren bij welke patiënten we veilig langer kunnen wachten met een hartoperatie omdat het hart beter in staat is te herstellen. Zo kan onnodig vroeg of te laat opereren worden voorkomen. (3) De ouders kunnen worden voorgelicht over de herhalingskans van de hartafwijking bij een volgende zwangerschap en bij zwangerschap later van hun eigen kind. (4) Er kunnen andere familieleden zijn bij wie genetisch of cardiologisch onderzoek is geïndiceerd om een AHA op te sporen en eventuele schade door de AHA tot een minimum te beperken. (5) Als het onderliggende genetische defect (mutatie) bekend is kan screening eenvoudig plaatsvinden, bijvoorbeeld direct na de geboorte via navelstrengbloed. Een (duur) polibezoek aan de kindercardioloog kan zo worden voorkomen. (6) Het ontrafelen van de oorzaak van AHA is de eerste stap naar het voorkomen en genezen van AHA. Een goed voorbeeld hiervan is het Marfan syndroom.

De huidige manier van erfelijkheidsdiagnostiek bij AH is het opsporen van erfelijke afwijkingen die we al kennen. Dit is helaas zelden het geval. Met de recente komst van Next Generation Sequencing (NGS) is de aanpak van het sporen naar de erfelijke oorzaak compleet veranderd. In plaats van kijken naar *oude bekenden* kan nu in een paar uur het complete DNA (erfelijk materiaal) worden geanalyseerd en kunnen nieuwe mutaties (veranderingen in het erfelijk materiaal die de aangeboren hartafwijking kunnen veroorzaken) worden opgespoord.

Om te bewijzen dat de gevonden mutaties daadwerkelijk de hartafwijking veroorzaken is meer onderzoek nodig. Dit wordt gedaan met een zebravis model. Het DNA van de zebravis (en met name ook het DNA wat te maken heeft met de hartontwikkeling) komt grotendeels overeen met het DNA van de mens. De gevonden mutaties (kandidaatgenen) kunnen simpel worden ingebouwd in het DNA van de zebravis. Ontwikkelt de vis vervolgens de hartafwijking dan is het waarschijnlijk dat de mutatie daadwerkelijk de hartafwijking veroorzaakt. In een latere fase moet analyse van aanvullende patiënten cohorten met

vergelijkbare fenotypes de causaliteit tussen genetische variatie en aangeboren hartafwijking definitief bevestigen. De zebravis is voor dit onderzoek uitermate geschikt omdat hij zeer kosten effectief is en omdat hij zijn waarde bij het onderzoek naar de oorzaak van AHA al heeft getoond. Het UMC Utrecht en Hubrecht instituut hebben in het recente verleden al bewezen dat ze zeer succesvol NGS kunnen toepassen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Identificatie van genetische varianten die AHA veroorzaken (identificatie kandidaatgenen). Expressie van deze kandidaatgenen in zebravismodellen. Overkoepelende doel is het verkrijgen van inzicht in de hartontwikkeling en vergroten van kennis over erfelijke componenten die belangrijk zijn bij het ontwikkelen van sporadisch en familiair voorkomende AHA.

Secondaire doelstelling:

- Bepalen van de functionele consequenties van de gevonden genetische varianten in AHA (invloed van de specifieke mutatie op het beloop van de ziekte).
- Nieuwe genen die AHA veroorzaken worden toegevoegd aan de standaard diagnostische mogelijkheden die wij als ziekenhuis kunnen bieden.
- Dit onderzoek vormt de basis voor erfelijkheidsonderzoek wat we in alle Nederlandse kinderhartcentra kunnen gaan toepassen.

Onderzoeksopzet

Alle patiënten die een invasieve procedure (hartcatheterisatie of open hart operatie) ondergaan in het WKZ, UMC Utrecht vanaf 01-06-2016 worden gevraagd te participeren in de studie. Data aangaande de soort hartafwijking en kliniek (klachten, echo, MRI, CT) zijn beschikbaar omdat deze de basis vormen voor de invasieve procedure.

Alle invasieve procedures worden verricht onder algehele narcose en tijdens deze procedures krijgen de patiënten een centrale lijn waaruit makkelijk bloed kan worden afgenomen. Uit dit bloed wordt DNA geïsoleerd wat wordt opgeslagen in onze biobank. Als er bij een open hart operatie weefsel wordt weggenomen wordt dit ook opgeslagen in onze biobank.

Klinische informatie wordt verkregen uit de patiëntendossiers.

Iedere maand vinden in het Utrechtse kinderhartcentrum ongeveer 50 invasieve procedures plaats bij kinderen met een aangeboren hartafwijking; 20 hartcatheterisaties en 30 open hart operaties. Om de maand komt een team experts bestaande uit een kindercardioloog (Breur), ontwikkelingsbioloog (Bakkers, Hubrecht instituut), klinisch geneticus (vd Smagt/Baas) en geneticus (v Haaften) bij elkaar om de 100 kinderen te bespreken die een invasieve procedure hebben ondergaan en waarvan DNA is verkregen. Zij selecteren de patiënten waarbij de kans het grootst wordt geacht dat bij aanvullend DNA onderzoek (NGS) een oorzaak voor de AHA wordt gevonden. Er wordt specifiek consent gevraagd voor het verrichten van NGS bij patiëntje en ouders. Specifieke genetische counseling vindt plaats onder andere over eventuele toevalsbevindingen en er wordt DNA verkregen van ouders (venapunctie 10ml). Zo nodig worden ouders gescreend door een volwassen cardioloog.

Het doel van het onderzoek is het identificeren van nieuwe genetische varianten (mutaties) die AHA veroorzaken. De kandidaatgenen die worden gevonden worden vervolgens getest in een zebravismodel om hun rol in de hartontwikkeling en het ontstaan van aangeboren hartafwijkingen te objectiveren.

De studie duur zal 2,5 jaar zijn. Inclusie van patiënten zal plaatsvinden van 1-6-2016 tot 1-6-2018. Bij succes en voldoende financiële middelen zal deze aanpak hierna standaard zorg worden, ook zullen de andere Nederlandse kinderhartcentra worden uitgenodigd te participeren. Het verrichten van de NGS en ontwikkelen van het zebravis model zal tot 1-1-2019 in beslag nemen.

Inschatting van belasting en risico

nihil

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6

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)

- Patiënt heeft een aangeboren hartafwijking
- Patiënt ondergaat een invasieve procedure (hartcatheterisatie of hartoperatie), tijdens deze procedure kan DNA worden afgenomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (1) Geen informed consent.
- (2) Patiënt wil niet worden geïnformeerd over eventuele toevallsbevindingen die behandeling behoeven die aan het licht komen bij het onderzoek.
- (3) Eén van beide ouders geeft geen toestemming voor bloedafname bij zichzelf voor NGS.
- (4) Patiënt is een eenzijdige tweeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-02-2018
Aantal proefpersonen:	1050
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL50093.041.14