

Vasculair Ehlers-Danlos-syndroom - het COL3A1-gen

Een uitgebreid onderzoek naar het natuurlijk beloop

Gepubliceerd: 08-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling: Verdere afbakening van de natuurlijke geschiedenis en de fenotype/genotype relatie van vEDS patiënten met een heterozygote pathogene variant in het COL3A1-gen. Secundaire doelstellingen: 1. redenen voor verwijzing voor genetische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49872

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vasculair Ehlers-Danlos-syndroom: een uitgebreid onderzoek naar het beloop

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

EDS type IV, vaatype Ehlers-Danlos syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COL3A1, vasculair EDS, vasculair Ehlers-Danlos, vEDS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Specificeren van het klinische fenotype: er wordt een database gemaakt met specifieke kenmerken die per patiënt zullen worden beoordeeld.

Genotype- / fenotype-correlaties: het correleren van het type mutatie met het fenotype met behulp van dezelfde database.

Secundaire uitkomstmaten

1. redenen voor verwijzing voor genetische analyse; 2. alle mutaties op een rij zetten; 3. zijnde herziene diagnostische criteria van 2017 gevoelig genoeg om de patiënten in ons cohort te detecteren?; 4. gemiddelde leeftijd tot eerste vasculaire / ruptuurgebeurtenis; 5. totale overleving; 6. milder fenotype in mutaties resulterend in haplo-insufficiëntie; 7. FTAAD-fenotype; 8. non-penetratie; 9. opname van presymptomatische tests bij familieleden; 10. Prenatale diagnostiek (PND) / pre-implantatie genetische testen (PGT) uitgevoerd; 11. zwangerschapscomplicaties bij mutatiedragers, evalueren of opname van niet-geteste vrouwen met een risico van 50% haalbaar is in de risicobeoordeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vasculair Ehlers-Danlos-syndroom (MIM # 130050) (vasculaire EDS, vEDS, VEDS, voorheen EDS type IV of arteriële-ecchymotische EDS genoemd) is een erfelijke bindweefselaandoening die wordt veroorzaakt door heterozygote pathogene varianten / kopie-aantal variaties (CNV) in het COL3A1 gen (MIM * 120180) (Pope et al. 1975; Pepin et al 2014; Frank et al 2015; Byers et al. 2017; Malfait et al. 2017; Frank et al 2019). Meestal bestaan **varianten uit heterozygote missense glycinesubstituties in de zich herhalende (Gly-X-Y)_n-sequentie van de collageen-drievoudige helix of een heterozygote splice-variant die leidt tot exon-skipping (Frank et al. 2019). Bi-allelische varianten in het COL3A1-gen zijn gevonden bij minder dan 1% van alle aangedane personen (Plancke et al 2009; Jorgensen et al 2015). Patiënten met een nulmutatie hebben meestal een milder fenotype dan andere patiënten (Byers et al 2017). Zelden vormen varianten in het COL1A1-gen een fenocopie van de stoornis (specifieke heterozygote substituties van arginine naar cysteïne) (Malfait et al 2017). Het COL3A1-gen codeert voor type III collageen, dat een belangrijke component is van de extracellulaire matrix van holle organen en bloedvaten (Watanabe en Shimada 2008; Byers et al. 2017). Moleculaire defecten in het gen leiden meestal tot structurele veranderingen in de pro-alfa1 (III) -ketens (of zelden in verlies van expressie van het gen) en veroorzaken weefselfragiliteit die leidt tot meer frequent hematomen, arteriële- en intestinale gevoeligheid, spontane pneumothorax en baarmoeder, cervicale en/of vaginale fragiliteit tijdens de zwangerschap/partus (Byers et al 2017; Frank et al 2019). Een tekort aan collageen type III kan leiden tot levensbedreigende gebeurtenissen zoals aneurysma-, -dissectie van de aorta en overmatige postpartum bloeding (Hammond en Oligbo 2012; Naing et al 2014). Vroegtijdige herkenning van de stoornis in combinatie met moleculaire testen zal leiden tot gepaste bewaking van patiënten met als doel de morbiditeit en mortaliteit te verminderen, aangezien de mediane levensverwachting 48-51 jaar is (Pepin et al. 2000; Lum et al 2011; Hammond en Oligbo 2012; Pepin et al 2014; Eagleton 2016; Byers et al 2017; Frank et al 2019). Bovendien maakt de identificatie van een pathogene variant genetisch testen bij familieleden mogelijk en biedt het de mogelijkheid van prenatale en pre-implantatie genetische testen. Als een pathogene variant in het COL3A1-gen (of het COL1A1-gen) ontbreekt, moeten alternatieve diagnoses worden overwogen, zoals het syndroom van Marfan of Loeys-Dietz (Byers et al. 2017; Malfait et al 2017). Herziene diagnostische criteria voor vEDS zijn gepubliceerd in 2017 (Malfait et al 2017). Patiënten met vEDS kunnen baat hebben bij behandeling met Celiprolol (een bèta-1-adrenoreceptorantagonist met een bèta-2-adrenoreceptoragonistische werking), omdat de eerste klinische studie veelbelovende resultaten liet zien met lagere cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit voor patiënten die met dit middel worden behandeld (Ong et al 2010; Frank et al. 2019).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Verdere afbakening van de natuurlijke geschiedenis en de feno-/genotype relatie van vEDS patiënten met een heterozygote pathogene variant in het COL3A1-gen.

Secundaire doelstellingen:

1. redenen voor verwijzing voor genetische analyse; 2. alle mutaties op een rij zetten; 3. zijnde herziene diagnostische criteria van 2017 gevoelig genoeg om de patiënten in ons cohort te detecteren?; 4. gemiddelde leeftijd tot eerste vasculaire / ruptuurgebeurtenis; 5. totale overleving; 6. milder fenotype in mutaties resulterend in haplo-insufficiëntie; 7. FTAAD-fenotype; 8. non-penetratie; 9. opname van presymptomatische tests bij familieleden; 10. Prenatale diagnostiek (PND) / pre-implantatie genetische testen (PGT) uitgevoerd; 11. zwangerschapscomplicaties bij mutatiedragers, evalueren of opname van niet-geteste vrouwen met een risico van 50% haalbaar is in de risicobeoordeling.

Onderzoeksopzet

De studie betreft klinisch multicenter onderzoek uitgevoerd in een cohort van vEDS-patiënten.

Gegevens zullen zowel retrospectief uit medische dossiers als cross-sectioneel (anamnese en lichamelijk onderzoek) tijdens een bezoek aan de polikliniek worden verzameld.

Inschatting van belasting en risico

Omdat wij een observationele niet-invasieve studie zullen uitvoeren zonder behandeling van de patiënten, zijn veiligheidsrisico's niet waarschijnlijk of verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

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)

- VEDS-patiënten met een bekende pathogene of VOUS-klasse IV-variant in het COL3A1-gen.
- familieleden van deze patiënten die drager bleken na DNA te testen obv de familiäre variant.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- VEDS-patiënten zonder een bekende pathogene of VOUS-klasse IV-variant in het COL3A1-gen.
- familieleden van deze patiënten die niet zijn getest / geen dragers van de mutatie zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-09-2019
Aantal proefpersonen:	159
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
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	ID
CCMO	NL70190.018.19