

Onderzoek naar de variatie in ziekteverschijnselen bij patiënten met een aangeboren afwijking in het type IV collageen

Gepubliceerd: 03-08-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Het is voor een patiënt met een nierziekte van groot belang dat de precieze oorzaak van de nierziekte wordt vastgesteld. Nog belangrijker is het antwoord op vragen zoals de kans op toename van nierschade, de noodzaak van dialyse of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51423

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DisCOLver

Aandoening

- Gehoortoornissen
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

dunne basaal membraan nefropathie, Syndroom van Alport

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dunne Basaalmembraan nefropathie, Syndroom van Alport, Type IV collageen, Ziekteverschijnselen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Proportie van deelnemers met een heterozygote pathogene variant in COL4A3 of COL4A4 met uitingen van: geen/mild/ernstige nierziekte.

Secundaire uitkomstmaten

- omgevingsfactoren geassocieerd met ernst van nierziekte
- gehoorverlies bij patiënten met een heterozygote pathogene variant in COL4A3 of COL4A4
- aantal patiënten met intronische en somatische COL4A3 of COL4A4 pathogene varianten
- aantal patiënten met een additionele genetische variant in de podocyte-associated genes
- overall risico stratificatie voor categorisering in renaal fenotype (mild vs ernstig)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Type IV collageen is een soort bindweefsel dat vooral in de nierfilters, de ogen en het gehoororgaan zit. De nierziekten dunne basaalmembraan nefropathie en het syndroom van Alport ontstaan door afwijkingen in de aanleg type IV collageen. Bij het syndroom van Alport zijn er ernstige afwijkingen in het bindweefsel. De nierfilters werken niet goed en er lekken eiwitten en

bloedcellen in de urine. Bovendien kunnen er afwijkingen in de ogen en het gehoor zijn. Bij patiënten met dunne basaalmembraan nefropathie zijn de afwijkingen veel minder ernstig en lekken er alleen bloedcellen naar de urine. Beide ziekten worden veroorzaakt door fouten in stukjes van het erfelijk materiaal (een gen). Bij de aanmaak van type IV collageen zijn drie verschillende genen betrokken. Namelijk: COL4A3, COL4A4 en COL4A5. De overerving van het COL4A5 gen is geslachtsgebonden en leidt vrijwel alleen bij mannen tot het syndroom van Alport. Daarnaast kan het syndroom van Alport bij mannen en vrouwen ontstaan door twee afwijkingen in het COL4A3 en COL4A4. De overerving is bij deze patiënten recessief: de patiënt erft een afwijkend gen van beide ouders (zie onderstaande figuur). De ouders ontwikkelen niet het syndroom van Alport, maar hebben het milde ziektebeeld dunne basaalmembraan nefropathie. Zij hebben één fout in het COL4A3 of COL4A4 gen, ofwel een heterozygote afwijking. Deze heterozygote afwijkingen komen vaak voor, bij ongeveer 1% van de bevolking. Recent onderzoek suggereert echter dat het idee van heterozygote afwijkingen in COL4A3 of COL4A4 als enkel de oorzaak van dunne basaalmembraan nefropathie onvolledig is. Het opsporen van fouten in het erfelijke materiaal wordt steeds eenvoudiger. Het is mogelijk om in één onderzoek tientallen verschillende genen tegelijk te testen. Wij hebben deze onderzoeksmethode recent toegepast bij patiënten met eiwit in de urine zonder duidelijke verklaring. Onverwacht werd bij bijna 20% van de patiënten een heterozygote afwijking in de genen COL4A3 of COL4A4 gevonden. Wij hebben ook familieleden van deze patiënten onderzocht. Het bleek dat er een grote variatie was in de ernst van de nierziekte tussen familieleden met dezelfde heterozygote afwijking. Ook tussen verschillende families waren er grote verschillen. In dit project zoeken wij verklaringen voor de grote verschillen in de ernst van de ziekte bij personen met een heterozygote afwijking in COL4A3 of COL4A4.

Doel van het onderzoek

Het is voor een patiënt met een nierziekte van groot belang dat de precieze oorzaak van de nierziekte wordt vastgesteld. Nog belangrijker is het antwoord op vragen zoals de kans op toename van nierschade, de noodzaak van dialyse of niertransplantatie in de toekomst, en de mogelijkheid op het ontstaan van dezelfde nierziekte bij het nageslacht (kinderen).

Afwijkingen in genen komen vaak voor (ook bij gezonde mensen) en leiden meestal niet tot een ziekte (deze fouten worden ook wel schoonheidsfoutjes genoemd).

Het is echter moeilijk om alleen op basis van de uitslag van het genetisch onderzoek vast te stellen of een fout wel of niet tot nierschade leidt.

Dit project is gericht op patiënten die een heterozygote afwijking in de genen COL4A3 of COL4A4 hebben. Bij veel patiënten leidt zo'n afwijking tot alleen *onschuldig* bloed in de urine, bij anderen ontstaat echter een ernstiger nierziekte. Wij vermoeden dat een ernstiger ziektebeloop veroorzaakt wordt door andere genetisch en niet-genetische factoren. Mogelijke genetische factoren zijn een niet-ontdekte tweede genetische afwijking in COL4A3/COL4A4 of in een ander gen dat betrokken is bij de aanleg van het nierfilter. Daarnaast kan het gaan om een andere aandoening die leidt tot nierschade (zoals hypertensie,

overgewicht, roken etc.). Het doel van het project is deze tweede genetische afwijkingen op te sporen. Een volledige genetische diagnose maakt duidelijke voorlichting mogelijk over de ziekte en behandeling als de gevolgen voor familieleden. Bij jonge personen met een hoog risico kan ontwikkeling van het ziektebeeld uitgesteld of mogelijk voorkomen worden door een zoutbeperkt dieet en bloeddrukverlagende medicatie. Het stellen van een genetische diagnose voorkomt bovendien onterechte behandelingen met medicijnen.

Wij onderzoeken de volgende verklaringen:

1. de huidige DNA-technieken kunnen niet alle delen van het gen goed aflezen. Patiënten met een ernstiger beloop hebben mogelijk een tweede fout hebben in het *ongelezen* gedeelte van COL4A3 of COL4A4.
2. fouten in andere genen bepalen samen met de heterozygote afwijking in COL4A3 of COL4A4 de ernst van het ziektebeeld.
3. niet-genetische patiëntkenmerken en omgevingsfactoren (bloeddruk, roken, overgewicht, suikerziekte) bepalen mede de ernst van de ziekte.

Onderzoeksopzet

Observationeel onderzoek

Inschatting van belasting en risico

De belasting van het onderzoek voor de deelnemers is klein. Dit blijft beperkt tot een gesprek (inclusief genetische counselling voorafgaand aan het DNA-onderzoek), lichamelijk onderzoek, en afname van bloed en urine. Dit is dus zeer vergelijkbaar met een gebruikelijk bezoek aan de polikliniek voor nierpatiënten. Er zijn voor patiënten geen risico's verbonden aan het onderzoek, en de belasting is beperkt. Wel zullen de patiënten en hun familieleden hiervoor apart naar de polikliniek komen, op een moment dat gekozen wordt in overleg met de onderzoeker. De deelnemers zullen een vergoeding krijgen voor gemaakte reiskosten. Indien een bezoek aan het ziekenhuis bezwaarlijk is zal bekeken worden of een huisbezoek mogelijk is.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten en familieleden: patienten met een bewezen of waarschijnlijke pathogene COL4A3 of COL4A4 variant

Familieleden: eerstegraads of tweedegraads familielid van een patient met een bewezen pathogene COL4A3 of COL4A4 variant

COL4A5 controle groep: patienten met een bewezen pathogene variant in COL4A5

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Wilsonbekwaam
- Jonger dan 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-01-2023
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2022
Soort:	Amendement
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	NL80142.091.22