

Genoomwijde Epistasis voor cardiovasculaire ernst in Marfan Studie

Gepubliceerd: 24-07-2024 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Identificatie van mogelijke genetische modificatoren, die de kennis over de pathomechanismen van aortopathie zullen vergroten. Hopelijk zal dit veelbelovende nieuwe aanknopingspunten bieden voor nieuwe therapieën die het mogelijk zullen maken om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56901

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GEMS

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

bindweefselaandoening, Marfan syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiovasculair, FBN1, Marfan, modifier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificatie van genetische modifiers van de cardiovasculaire phenotypische variabiliteit in Marfan syndroom.

Secundaire uitkomstmaten

Verzamelen van klinische data van dragers van geselecteerde FBN1-varianten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Marfansyndroom is een autosomaal dominante bindweefselaandoening met pleiotrope manifestaties in het oog-, skelet- en cardiovasculaire systeem. Morbiditeit en mortaliteit worden meestal bepaald door een aortawortelaneurysma dat kan leiden tot dissectie en ruptuur. Hoewel mutaties in FBN1, het gen dat codeert voor het extracellulaire matrixeiwit fibrilline-1, de bekende genetische oorzaak van deze aandoening zijn, is er een zeer slechte correlatie tussen de aard of locatie van de causale FBN1-mutatie en de fenotypische uitkomst. Er wordt een brede intra- en interfamiliale fenotypische variabiliteit waargenomen. Dus zelfs met een identieke primaire FBN1-mutatie bij alle gezinsleden varieert het klinische spectrum sterk, van volledig asymptomatisch tot plotselinge dood als gevolg van aortadissectie op jonge leeftijd. De precieze mechanismen die ten grondslag liggen aan deze variabiliteit blijven grotendeels onduidelijk.

Bijgevolg is een beter begrip van de functionele effecten van de primaire FBN1-mutatie dringend nodig en wordt de identificatie van genetische variatie die deze effecten wijzigt steeds belangrijker. In dit project zijn zorgvuldig verschillende innovatieve strategieën geselecteerd om het eigen modifierende vermogen van moeder natuur met betrekking tot aortopathie bij Marfansyndroom te ontdekken. De identificatie van genetische modificatoren zal de kennis over de pathomechanismen van aortopathie verder vergroten, het zal het mogelijk maken om de huidige behandelingsprotocollen te individualiseren en zal veelbelovende nieuwe aanknopingspunten bieden voor nieuwe therapeutische strategieën. De impact van de ontdekking van modificatoren op de ontwikkeling van therapie is al aangetoond bij ziekten zoals de ziekte van Alzheimer en spinale musculaire atrofie

Doel van het onderzoek

Identificatie van mogelijke genetische modificatoren, die de kennis over de pathomechanismen van aortopathie zullen vergroten.

Hopelijk zal dit veelbelovende nieuwe aanknopingspunten bieden voor nieuwe therapieën die het mogelijk zullen maken om de huidige behandelprotocollen te individualiseren.

Doelstellingen:

- Verzamelen van klinische gegevens van dragers van de geselecteerde FBN1-varianten
- Moleculaire karakterisering van het samengestelde cohort
- Verzamelen van genomische data van geselecteerde individuen en families met Marfan-syndroom
- Omics-integratie voor identificatie van modificatoren in de uiterste uiteinden van het cohort met geselecteerde FBN1-mutaties
- Functionele validatie van de geïdentificeerde modifiers
- Replicatie van de geïdentificeerde modificatoren in een groot cohort patiënten met Marfansyndroom

Onderzoeksopzet

De patiënt wordt door zijn/haar arts geïnformeerd over het onderzoek. Indien de patiënt hieraan wil deelnemen, wordt hij/zij uitgenodigd voor een consult.

Tijdens het consult zal de arts de patiënt vóór deelname informeren over het onderzoek. Hij zal de patiënt vragen de geïnformeerde toestemming in te vullen. De arts vult samen met de patiënt het klinische formulier in. Als de patiënt hiermee akkoord gaat, wordt er bloed afgenomen.

Uit de bloedmonsters zal het DNA worden geëxtraheerd in het laboratorium voor DNA-onderzoek van het centrum medische genetica van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen. Een genenpanel voor thoracale aorta dilatatie en/of dissectie (TAAD) zal worden gesequenced en modifierende genen uit voorlopige gegevens zullen worden gevalideerd. Whole Genome Sequencing (WGS) op bloedafgeleid gDNA van de 25% meest (P75-P100) en 25% minst (P0-P25) ernstig aangedane patiënten zal worden uitgevoerd.

In de tweede fase van het onderzoek zal een selectie worden gemaakt van de patiënten die zich aan de 5% "extreme" uiteinden van het fenotypische spectrum bevinden, op basis van hun medische cardiovasculaire geschiedenis (onder andere z-Score en timing van een eventuele aortaoperatie). Van deze patiënten zullen iPSC - VSMCs (geïnduceerde pluripotente stamcellen - vasculaire gladde spiercellen) worden gegenereerd om transcriptomische gegevens te integreren met de eerder verkregen genomische gegevens.

Zodra kandidaat-modifierende genen (en kandidaat-modifierende varianten) zijn geïdentificeerd, zal hun modifierend vermogen functioneel worden gecontroleerd in relevante cel- of diermodellen. Verder bewijs voor een modifierende rol van de meest interessante kandidaat-genen zal worden verkregen door het uitvoeren

van gerichte hersequencing van de coderende en regulerende sequenties van deze genen in, opnieuw, de 25% meest en minst ernstig cardiovasculair aangedane MFS-patiënten van een groot replicatiecohort bestaande uit van meer dan 3000 klinisch en moleculair (FBN1-mutatiepositieve) gekarakteriseerde indexpatiënten.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek kan als groepsgerelateerd worden beschouwd omdat het niet zou kunnen worden uitgevoerd zonder de deelname van de geïdentificeerde patiënten. De risico's verbonden aan deelname kunnen als verwaarloosbaar worden beschouwd en de last kan als minimaal worden beschouwd omdat het een non-interventieonderzoek is. Alleen marfanpatiënten met de genoemde FBN1-mutaties kunnen worden geïnccludeerd omdat zij de populatie van interesse vormen. De patiënt kan in de toekomst zelf mogelijk direct profijt hebben van het onderzoek. Patiënten zullen ook bijdragen aan het verkrijgen van meer kennis voor zorgverleners over Marfansyndroom.

Als er onverwachte medische informatie wordt ontdekt (bijvoorbeeld andere mutaties met een bekend gezondheidsrisico), wordt de patiënt door een geneticus (die de ervaring heeft om deze informatie over te brengen) geïnformeerd over de bevindingen, als hij/zij met deze informatie heeft ingestemd op het toestemmingsformulier.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Drie Eikenstraat 655
Edegem 2650
BE

Wetenschappelijk

Universitair Ziekenhuis Antwerpen

Drie Eikenstraat 655
Edegem 2650
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënt is drager van de FBN1 mutatie c.7754T>C; p.Ile2585Thr of c.2645C>T;
p.Ala882Val

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-08-2024
Aantal proefpersonen: 40
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT06257004
CCMO	NL83329.042.23