

# Cytokines, autoantistoffen en astrocyten in de pathologie van Aicardi-Goutieres syndroom (AGS)

Gepubliceerd: 11-08-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

De onderzoeksdoelen van de gehele NIMBL studie zijn als volgt: Doel 1. Verkrijgen van inzicht in het natuurlijke beloop van AGS en RVCL d.m.v.\* Registratie van pediatrische en volwassen AGS en RVCL patienten, en smeden van een klinisch netwerk voor...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Wittebloedcelaandoeningen                           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34842

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

NIMBL = Nuclease-Immuun-geMedieerde Brein- en Lupus-achtige ziektebeelden

### Aandoening

- Wittebloedcelaandoeningen
- Cytoplasmatische aandoeningen, congenitaal
- Centraal zenuwstelsel infecties en ontstekingen

### Synoniemen aandoening

aangeboren hersenontsteking, congenitale encefalopathie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** EU

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** autoimmunitet, congenitale encefalopathie, microcefalie, systemische lupus erythematosus

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

We hebben eerder aangetoond dat een aantal cytokinen als biomarkers goed in staat zijn om onderschied te maken tussen AGS en een (congenitale) virale hersenontsteking. De huidige studie is een voortzetting van de eerdere bevindingen in monsters van bloed- en hersenvocht van AGS patienten. Nu zal op prospectieve wijze over een langere periode van follow-up door de tijd en met een breder panel aan cytokinen, chemokinen en groeifactoren, in vergelijking met beschikbare controle monsters.

De biomarkers zullen worden gecorreleerd met alle beschikbare gegevens van medische aard en data verkregen met de verschillende beeldvormende technieken.

De gegevens zullen aan behandelend artsen gevraagd wordt in kopie aan de onderzoeker op te sturen (met toestemming van ouders van AGS patienten).

Primaire uitkomstmaten:

- snelle en gevoelige diagnostiek voor AGS in bloed en/of hersenvocht
- bepaling van de biomarkers gedurende het latere tijdsbeloop (aangezien de ontstekingsreacties bij AGS uiteindelijk lijken uit te doven)
- autoantistoffen tegen standaard autoantigenen en weefselmateriaal (routine diagnostiek; Sanquin Amsterdam)

- bepaling van tijdsbeloop van cytokinen/biomarkers en de aanwezigheid van autoantistoffen in relatie tot klinische symptomen en beschikbare beeldvorming

## **Secundaire uitkomstmaten**

n.v.t.

# **Toelichting onderzoek**

## **Achtergrond van het onderzoek**

Aicardi-Goutières syndrome (AGS) is een genetisch-bepaalde encefalopathie die met grote regelmaat gemist of laat gediagnosticeerd wordt door de gelijkenis met een virale encefalitis.

Vanuit een biologisch perspectief is het opmerkelijk dat sommige kinderen met een diagnose AGS een vroege vorm van een klassieke autoimmuunziekte ontwikkelen, zoals Systemische Lupus Erythematosus (SLE). AGS en congenitale infecties zijn beide geassocieerd met een verhoogde productie van interferon-alfa (IFN-\*), en een verstoring van het IFN-\* homeostase staat ook centraal in de pathogenese van SLE. Deze observaties hebben geleid tot de veronderstelling dat opheldering van de pathogenese van AGS zal leiden tot inzicht in autoimmunitet.

AGS wordt veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor exonuclease TREX1 (AGS1) en subunits van het RNaseH2 endonuclease eiwitcomplex (AGS2, AGS3 en AGS4). Recent is een vijfde gen vastgesteld, AGS5.

Hoewel AGS in het algemeen overerft als autosmaal recessieve ziekte, zijn heterozygote TREX1 mutaties beschreven in dominant overerfende AGS families, in een cutane vorm van SLE (genaamd familiale chilblain lupus (FCL), en in patiënten met een "adult-onset" cerebro-retinale microangiopathie geassocieerd met Raynaud fenomeen (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy: RVCL).

Met deze fenotypische en biochemische overlap van AGS met lupus in gedachten, is het niet verwonderlijk dat heterozygote TREX1 mutaties in 2% van de patiënten met SLE worden gedetecteerd. Om deze reden hebben we AGS, FCL, RVCL en (sommige gevallen van) lupus als Nuclease Immune Mediated Brain and Lupus-like (NIMBL) fenotypen gegroepeerd.

Het onderzoeksproject focust zich op AGS en RVCL, als paradigma's voor ziektebeelden met een gemeenschappelijke pathogenese.

## **Doel van het onderzoek**

De onderzoeksdoelen van de gehele NIMBL studie zijn als volgt:

Doel 1. Verkrijgen van inzicht in het natuurlijke beloop van AGS en RVCL d.m.v.

- \* Registratie van pediatrische en volwassen AGS en RVCL patienten, en smeden van een klinisch netwerk voor patientenzorg (expertise centra)
- \* Definiering van klinische, radiologische en laboratorium kenmerke van AGS en RVCL
- \* Evaluatie van kenmerken bij dragerschap van TREX1, RNASEH2A/B/C en AGS5 mutaties in AGS families

Doel 2. Verwerven van kennis voor de ontwikkeling van diagnostiek en therapeutische strategieën d.m.v.

- \* Standaard diagnostiek
- \* Moleculaire analyse van mutaties in TREX1, RNASEH2A/B/C en AGS5 in AGS en RVCL in relatie tot het fenotype van de ziekte
- \* Vaststellen van een protocol en kwaliteitsborging van moleculaire diagnostiek van NIMBL fenotypen
- \* Definieren van gevalideerde diagnostische criteria
- \* Identificeren van AGS patienten zonder TREX1 / RNASEH2A/B/C / AGS5 mutaties op zoek naar nieuwe AGS genen
- \* Datacollectie over de effectiviteit van immunomodulerende therapeutica in AGS
- \* Datacollectie van de effectiviteit van huidige behandelingen voor specifieke kenmerken (zoals chilblains / Raynaud / thrombocytopenie / epileptische insulten / hoofdpijn) in AGS en RVCL
- \* Identificatie van biomarkers voor de monitoring tbv toekomstige therapeutische trials

Doel 3. Ontwikkeling van nieuwe experimentele diermodellen die relevant zijn voor humane NIMBL ziektebeelden d.m.v.

- \* Ags5 conditionele knock-out muis
- \* Rnaseh2c knock-in muis
- \* Trex1 conditionele knock-out muis
- \* RVCL Trex1 knock-in muis

Doel 4. Verklaring van de pathofysiologie van NIMBL fenotypen d.m.v.

- \* Bestudering van de intracellulaire signalerings route die tot immuunactivatie leiden door nucleinezuren
- \* Characterisering van de bron, de mate, diversiteit, grootte en turno-over van Trex1 DNA substraten
- \* Definiering van belangrijkste aspecten van de celbiology van TREX1 en AGS eiwitten
- \* Achterhalen van de reden waarom de pathogenese van AGS en RVCL verschilt
- \* Bepaling van cytokine, autoantistoffen in patienten
- \* Onderzoeken van bloedcellen, fibroblasten en astrocytenkweken in het kader van AGS

## Onderzoeksopzet

De lokale studieopzet is erop gericht om cytokinen en andere biomarkers in gepaarde monsters van bloed en hersenvocht van AGS-gerelateerde neuroinflammatie te bestuderen. In het licht van de uitdoving van het ontstekingsbeeld na verloop van tijd is het uiterst belangrijk om zowel vroegtijdig als ook in latere fasen de ziekteactiviteit te bepalen met monsters van bloed en hersenvocht en beeldvorming (MRI).

Voor een zeer belangrijk deel behoort dit al tot de standaard monitoring van deze patienten.

Bloed monsters van AGS patienten zullen worden getest op de aanwezigheid van autoantistoffen tegen een panel van autoantigenen (ANA, ENA, dubbelstrengsDNA, etc) en een panel van normaal donorweefsel en weefsel-specifieke cellijnen (inclusief huid, hart, lever en hersenen) om zo bekende als ook potentieel nieuwe en wellicht AGS-specifieke autoantistoffen vast te kunnen stellen.

We zullen het tijdsbeloop van deze parameters (o.a. cytokinen en autoantistoffen) bepalen in relatie tot medische gegevens cq fenotypische kenmerken (o.a. leeftijd van presentatie en snelheid van ziekteprogressie), en tot het genotype indien bekend.

Significante bevindingen zullen verder onderzocht worden door: 1) vaststelling van productie en uitscheiding van deze factoren na cellulaire activatie van fibroblasten en bloedcellen in kweek, afkomstig van AGS patienten en gezonde controles; 2) immunohistochemische kleuring van chilblain laesies op diagnostische huidbiopten van AGS patienten, gericht op cytokinen en celspecifieke merkers voor endotheel en ontstekingscellen waaronder plasmacytoïde dendritische cellen en specifieke T-celfracties; 3) immunohistochemie van AGS (of AGS-achtige) hersensecties met relevante antistoffen en celspecifieke tegenkleuring om de cellulaire origine van biomarkers van interesse te bepalen op materiaal dat voor onderzoek beschikbaar is gesteld.

Materialen die bestudeerd zullen worden omvatten:

- Medische gegevens (symptomen, laboratoriumwaarden, genetische analyse en beeldvorming) - gedurende presentatie en follow-up
- Bloed en hersenvocht afgenomen tijdens standaard diagnostiek (o.a. lymfocytenaantal en IFN-\*)
- Monitoring van bloedmonsters (elke 3 tot 12 maanden) en scores van ziekte-gerelateerde kenmerken van AGS
- Monitoring van hersenvocht bij neurologische controle met behulp van beeldvorming (onder anesthesie; inclusief ruggeprik)
- Restmateriaal van huidbiopten voor fibroblastenkweken
- Diagnostische huidbiopten in geval van huidmanifestaties zoals "chilblains", of andere AGS-gerelateerde weefselmonsters
- Obductiemateriaal na toestemming door ouders of wettelijke verzorgers

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting en risico's voor de patient nemen niet toe door deelname aan de studie.

Standaardzorg in geval van een ziekenhuisopname voor diagnostiek en/of monitoring van AGS in een vroeg stadium van de ziekte zal verzorgd worden in samenwerking met collega-kinderneurologen cq kinderartsen in regionale academische en niet-academische ziekenhuizen in Nederland.

Indien de diagnose AGS gesteld is, vragen we toestemming om een bezoek aan onze kliniek in het AMC te Amsterdam te brengen met een frequentie van elke 3 tot 12 maanden, afhankelijk van de ziekteverschijnselen zoals de ernst en progressie van de ziekte - alles in goed overleg en na afstemming met lokale behandelend arts en met toestemming van ouders of wettelijke verzorgers van aangedane kinderen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Selecteer

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
NL

### **Wetenschappelijk**

Selecteer

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
NL

## **Locaties**

### **Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd**

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

AGS zoals is geconstateerd door een kinderneuroloog

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen gelijkenis met AGS

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2010

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

## 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     | NL31715.018.10 |