

Onze studie is onderdeel van de multicentre studie "e-OPMD": bijeenvbrengen van OPMD onderzoek in Europa. "Pathofysiologie en therapeutische benaderingen van oculofaryngeale spierdystrofie (OPMD)"

Gepubliceerd: 27-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Binnen dit hele Europese samenwerkingsproject zullen we met behulp van dierlijke modellen en materiaal van patiënten de pathofysiologische mechanismen van OPMD achterhalen om therapeutische mogelijkheden daarop te kunnen baseren. Vanwege het gebruik...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35337

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

e-OPMD

Aandoening

- Spieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

oculofaryngeale spierdystrofie, spierdystrofie van o.a. de oog- en slikspieren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: L'Association Française contre les Myopathies (en Centre national de la recherche scientifique)

Overige ondersteuning: L'Association Française contre les Myopathies (en Centre national de la recherche scientifique)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Nederlandse OPMD populatie, Oculopharyngeale spierdystrofie, Pathofysiologie, Therapeutische benaderingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstmaten van ons deel van de studie zijn:

- Identificatie van de gedereguleerde pathway bij het ontstaan OPMD dmv transcriptoomanalyse op de biopten van presymptomatische OPMD patienten.
- Identificatie van gedereduleerde pathways betrokken bij ziekteprogressie d.m.v. het verschil in uitkomsten van transcriptoom analyse tussen eerdere OPMD spierbiopten en de spierbiopten van nu.
- Identificatie van gedereguleerde pathways betrokken bij spiergroepspecificiteit d.m.v. het verschil in uitkomsten van transcriptoom analyse tussen aangedane en niet aangedane spieren van OPMD patiënten.
- correlatie van histologische kenmerken met kliniek van NL OPMD patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

De klinische en demografische karakteristieken zoals leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht, lengte, leeftijd van ontstaan van de klachten, de eerste klacht bij ontstaan van de klachten, ernst van de ziekte, comorbiditeiten en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Oculopharyngeaal musculair dystrofie (OPMD) is een autosomaal dominante, late-onset (>40 jaar) spierdystrofie welke klinisch wordt gekarakteriseerd door langzaam progressieve ptosis, dysphagie, en limb-girdle spierzwakte. OPMD is zeldzaam (1:100000 in europa) met een wereldwijde distributie. In bepaalde ethnische groepen heeft het een hogere incidentie zoals de Frans Canadezen in Quebec en de Bukhara Joden in Israel.

OPMD wordt veroorzaakt door een GCG-repeat expansie in het gen dat codeert voor het eiwit poly(A)binding protein nuclear 1 (PABPN1). Deze GCG repeat codeert voor een alanine verlenging aan de N-terminus van de proteïne. The gemuteerde vorm van PABPN1 bevat daardoor 12-17 alanines, terwijl de normale vorm van PABPN1 10 alanines bevat.

Histologisch wordt OPMD gekenmerkt door intranucleaire filamenten in spiercellen (INI's).

Echter de pathofysiologische mechanismen, hoe dit gendefect moleculair leidt tot deze intranucleaire filamenten en spierdysfunctie en waarom alleen specifieke spieren zijn aangedaan, is nog onbekend. Net als bij andere proteinopathieën of "eiwit-aggregatieziekten" zoals M. Huntington is er geen farmacologische behandeling bekend.

Bekend is dat deze INI's bestaan uit zowel onoplosbare PABPN1 moleculen (Calado et al. 2000) als ubiquitine (= een regulatorproteïne die aan kapotte eiwitten bindt om ze te taggen voor degradatie via de ubiquitine-proteasome degradatie pathway), maar ook subunits van het proteasoom (= groot eiwitcomplex dat eiwitten degradeert). Het idee is nu dat deze GCG expansie een *gain-of-function* mutatie is en dus zorgt voor het verkeerd opvouwen en aggregatie van het eiwit, waardoor het in spiercellen wordt getarget voor de ubiquitine-proteasome degradatie pathway (Calado et al. 2000). Maar de volgens de nieuwste inzichten, gepubliceerd binnen dit project, lijkt het ubiquitine-proteasome-systeem (UPS) zelf ook het meest waarschijnlijk de gedereguleerde pathway te zijn bij OPMD (Anvar et al 2011). Anvar vond in 2011 dat de expressie van expPABPN1 (de gemuteerde vorm) leidt tot down-regulatie van de genen die coderen voor het proteasoom. Andersom leidt downregulatie van het proteasoom, gedurende het ouder worden, tot expPABPN1 accumulatie. Welke dan weer leidt tot uitgebreidere proteasome downregulatie. Dit feedforward model zou kunnen bijdragen aan de INI's in specifieke spiergroepen en de late-onset van OPMD (Anvar 2011).

Verder laat recent onderzoek zien dat de ratio oplosbaar (normaal PABPN1)/onoplosbaar expPABPN1 moleculen in OPMD lager is dan in normale spiercellen (Raz et al Am J Pathol. 2011 Aug 17). Hier wordt juist verondersteld dat het

feit dat er minder oplosbaar PABPN1 aanwezig is, kan bijdragen aan de typische spierzwakte (Raz 2011).

De normale functie van PABPN1 is *nucleaire polyadenylatie*(= een mRNA reactie welke leidt tot de formatie van een poly(A)staart aan het 3*einde van mRNA*s (Wahle 1991)). In muis en drosophila modellen is gevonden dat een lagere hoeveelheid PABPN1, in vivo zorgt voor een verkorte poly(A)staart in mRNA (benoit et al 2005, Apponi et al. 2010). Onder andere hierdoor, wordt verondersteld dat ook mRNA metabolisme betrokken is bij OPMD pathogenese. Recente data hebben ook verondersteld dat apoptose een rol speelt bij OPMD pathogenese (Chartier et al. 2006, Davies et al. 2008).

Het doel van dit Europese samenwerkingsverband is nu het achterhalen van de moleculaire en cellulaire mechanismen ten grondslag aan OPMD pathogenese en met behulp daarvan innovatieve therapeutische strategieën te ontwikkelen. De kracht van dit samenwerkingsverband is dat er zowel verschillende diermodellen (muis en Drosophila) voorhanden zijn, met elk hun specifieke voordeel, als materiaal van OPMD patiënten, tezamen met expertise op genetisch en moleculair gebied. Binnen het consortium zijn genetisch bekende Drosophila modellen met poly-alanine-extensies van verschillende lengte voorhanden. Studies hiermee hebben laten zien dat niet alleen de polyalanine verlenging een voorwaarde is voor de ziekte, maar dat de context van het eiwit ook belangrijk is. Er is ook een muismodel aanwezig met expressie van alanine-verlengde-PABPN1 in skeletspieren. Fenotype studies in combinatie met transcriptoom analyse in dit model hebben laten zien dat er sprake is van spieratrofie, beperkt tot de snelle glycolytische vezels (Trollet et al 2010). Verder zijn er biopsieën van patiënten aanwezig binnen dit consortium. Ook zullen er nieuwe biopten genomen moeten worden. Hierdoor zijn er humane spiercellen van zowel aangedane als niet aangedane spieren in verschillende ziektestadia aanwezig.

Al eerder zijn door deelnemers aan dit consortium therapeutische strategieën ontwikkeld in Drosophila species, in de vorm van intrabodies (=antilichamen die zich intracellulair targetten tegen een specifiek proteïne) tegen PABPN1 (Verheesen et al. 2006), welke de symptomen van OPMD volledig kunnen voorkomen(Chartier et al 2009).

Significant begrip van de pathofysiologische mechanismen van OPMD en consequente evidence based therapeutische benaderingen, worden ernstig belemmerd in een zeldzame aandoening, zoals OPMD, vanwege het moeilijk kunnen genereren van voldoende grote patiënten datasets en gelimiteerde beschikbaarheid van relevante biomodellen. Het eOPMD netwerk combineert klinisch onderzoek met fundamenteel onderzoek en analyseert deze op grote schaal (histologisch, genetisch, moleculair, cellulair) om de pathofysiologie van deze zeldzame aandoening te begrijpen en hierop nieuwe therapeutische strategieën te ontwikkelen.

Het onderzoeksteams betrokken bij dit netwerk, bestaat uit 5 hoofdparters met elk hun unieke expertise:

Partner 1: Dr. Martine Simonelig . Institut de genetique Humaine UPR 1142 CNRS. France.

Partner 2: Dr. Vered Raz. Leiden University medical Centre- Human genetics.
Partner 3: Dr. Gillian Butler-Browne. Institut de myologie UMRS 974. France.
Partner 4: Prof. George Dickson. Royal Holloway- University of London. UK.
Partner 5: Prof. Dr. Baziél van Engelen. Radboud university Nijmegen Medical centre. Dept. Neurology.

Ons aandeel binnen deze studie zal zijn:

- Het herhalen van spierbiopsieën bij de symptomatische OPMD patiënten die in 2003 reeds in ons centrum zijn gebiopteerd in het kader van de toenmalige genotype-fenotype studie (Protocolnummer: d.d. 12-06-2002, CMO-nr: 2002/108).
- Tevens zullen er spierbiopten genomen worden bij nieuwe OPMD patiënten, bekend in ons centrum.
- Ook zullen we bij de volwassen nakomelingen van deze nieuw gediagnosticeerde OPMD patiënten spierbiopten afnemen.

Er zullen bij alle bovenstaande proefpersonen biopten genomen worden van een klinisch vaker aangedane spier (quadriceps) en een klinisch niet vaak aangedane spier (tibialis anterior). Hiermee willen wij de volgende onderzoeksvragen beantwoorden:

- Welke pathways zijn gedereguleerd bij ziekteprogressie? Door middel van vergelijkende transcriptoom analyse van de oude (2003) en nieuwe (2011) quadriceps biopten van de patiëntenpopulatie die in 2003 ook al gebiopteerd was, willen we de pathways achterhalen, die betrokken zijn bij de ziekteprogressie te kunnen onderzoeken met zo min mogelijk inter-individuele variatie.
- Waarom manifesteert deze genetische aandoening, waarbij een gen betrokken is met vele functies in het hele lichaam, zich alleen in bepaalde spiergroepen? Door middel van vergelijkende transcriptoom analyse van de klinisch vaker aangedane spier (quadriceps) met de klinisch niet-aangedane spier (tibialis anterior) van alle symptomatische en presymptomatische OPMD patiënten, willen we de moleculaire basis te achterhalen waarom deze genetische aandoening zich alleen in enkele spiergroepen manifesteert, wederom met zo min mogelijk inter-individuele variatie.
- Welke pathways zijn betrokken bij het ontstaan van de ziekte? Door middel van vergelijkende transcriptoom analyse op de biopten van de volwassen nakomelingen van nieuwe OPMD patiënten (die volgens DNA analyse drager blijken te zijn van de mutatie) met de biopten van OPMD patiënten, maar ook door de quadriceps en tibialis anterior in dezelfde presymptomatische patiënt te vergelijken, willen we gedereguleerde pathways achterhalen betrokken bij ontstaan van de ziekte en verschillende ziektestadia. Zie flowchart 2 p.22 van het protocol.

Ook zullen wij bij alle symptomatische OPMD patiënten vragenlijsten (zie sectie E1/E2) afnemen omtrent begin en beloop, huidige klachten en impact van de ziekte. We willen bij alle proefpersonen (dus OPMD patient en hun volwassen nakomelingen) een neurologisch onderzoek verrichten, waaronder een spierkrachtmeting met een handheld dynamometer en bij alle proefpersonen een venapunctie doen voor DNA diagnostiek en enkele bloedwaarden (CK, ALAT, ASAT,

LDH).

Zo hopen wij klinische gegevens te correleren met histologische en genetische kenmerken binnen de Nederlandse OPMD populatie die nog nooit in zo grote getale in beeld is gebracht. Onze studie is dus tweeledig: Enerzijds dragen we binnen deze multicentre studie bij aan opheldering omtrent de pathofysiologie van OPMD, anderzijds brengen de Nederlandse OPMD populatie in beeld.

Deze resultaten zullen binnen het e-OPMD project, samen met de resultaten van de diermodellen, gebruikt worden om toekomstige clinical trials met gen- en farmacologische therapieën voor OPMD op te baseren.

Doel van het onderzoek

Binnen dit hele Europese samenwerkingsproject zullen we met behulp van dierlijke modellen en materiaal van patiënten de pathofysiologische mechanismen van OPMD achterhalen om therapeutische mogelijkheden daarop te kunnen baseren.

Vanwege het gebruik van zowel verschillende diermodellen (met elk hun voordeel) als patiëntmateriaal en een variëteit aan genetische en moleculaire technieken en vaardigheden binnen het netwerk die elkaar aanvullen, zijn we in staat om:

A. moleculaire en cellulaire pathways te ontdekken die ten grondslag liggen aan de OPMD.

B. de informatie verkregen uit het diermodellen valideren op patiëntmateriaal.

C. de farmacologische benaderingen van OPMD testen en de therapie met het hoogste therapeutische potentieel identificeren.

Doordat we trans-model-transcriptoom analyse kunnen combineren met snelle en efficiënte genetische en supressor screeningen in drosophila en functionele studies in muizen kunnen valideren in menselijke cellen en weefsels, zijn we in staat om de pathogenese van OPMD te achterhalen, om hierop een rationele evidence based therapeutische strategie te ontwikkelen.

De doelen van het volledige onderzoek zijn verdeeld over de 5 partners:

Doel 1: (door partner 1 en 3) Identificatie van de moleculaire pathways die betrokken zijn bij OPMD met behulp van genetische screens op een drosophila model.

Doel 2: (verantwoordelijke partner 2, mbv partner 1-5)

a). De onderliggende pathofysiologische mechanismen van OPMD identificeren door trans-model transcriptoom vergelijking.

b). Valideren van de gedereguleerde pathways op muis-modellen en patientbiopsieën.

c). Functionele validatie van de biologische pathways van OPMD door het gebruik van Drosophila model.

d). Identificatie van spierspecifieke gedereguleerde pathways door transcriptoom en proteoom analyse van spierbiopten.

e.) (partner 5) het correleren van histologische en klinische kenmerken van NL OPMD patienten.

Doel 3: (verantwoordelijke partner 3, mbv partner 3-4) Ontwikkeling van gen-therapie strategieën voor OPMD.

Doel 4: (verantwoordelijke partner 4, mbv partner 1 en 4) Farmacologische

benadering voor behandeling van OPMD.

De doelen specifiek voor ons centrum zullen zijn:

A. Bijdragen aan dit multicentre onderzoek door middel van het afnemen van 2 spierbipten bij NL OPMD patienten en hun volwassen nakomelingen.

met als deeldoelen:

I.) Het identificeren van spiergroepspecifieke gedereguleerde pathways die betrokken zijn bij de progressie van OPMD door het herhalen van spierbiopsieën bij patiënten die reeds gebiopteerd zijn in 2003. Op zowel de oude als de nieuwe biopsieën (quadriceps) zullen dan transcriptoom analyses gedaan worden om de pathways die betrokken zijn bij de progressiviteit van OPMD te achterhalen, met zo min mogelijk inter-individuele variatie.

II.) Het achterhalen van de pathway die betrokken zijn bij de specifieke uiting van OPMD op alleen bepaalde spiergroepen (oogsluit- slik- en limbgirdle-spieren) door middel vergelijkende transcriptoom analyse van zowel niet aangedane (tibialis anterior) als een klinisch vaker aangedane (quadriceps) spieren van OPMD patiënten.

III.) Het achterhalen van pathways die betrokken zijn bij ontstaan van de ziekte door middel van vergelijkende transcriptoom analyse van de quadriceps bipten van presymptomatische OPMD patienten met de symptomatische OPMD patienten.

B. Het klinisch, histologisch en genetisch in kaart brengen van de Nederlandse OPMD populatie.

Onderzoeksopzet

- Wij hebben een database met daarin alle OPMD patienten die bekend zijn in onze kliniek vanaf 2003. Wij zullen al deze patienten informatie over deze studie toesturen en vragen of zij mee willen doen.
- Van al deze patienten in de database is bekend of zij al eerder in de studie voorgaand aan deze studie, hebben geparticipeerd (Protocolnummer: d.d. 12-06-2002, CMO-nr: 2002/108). Van de OPMD patienten die niet hebben meegedaan aan de voorgaande studie, zullen ook de volwassen nakomelingen worden benaderd. Aan hen wordt ook informatie verstrekt en gevraagd of zij willen participeren aan deze studie.
- zodra we informed consent hebben, zullen we specifieke vragenlijsten sturen aan de OPMD patienten en voor alle proefpersonen (zowel OPMD patienten als hun volwassen nakomelingen) de onderzoeksdag plannen.
- Op de onderzoeksdag zal er bij alle proefpersonen een korte anamnese worden afgenomen,
- een neurologisch onderzoek gedaan worden, inclusief een spierkrachtmeting met de handheld dynamometer.
- een venapunctie gedaan worden voor DNA diagnostiek (als dit nog niet al gedaan is) en bloedwaarden die duiden op spierschade (CK, ALAT, ASAT en LDH).
- een naaldbiopt worden afgenomen van 2 spieren (m. quadriceps en m. tibialis anterior).

- De transcriptoom analyse op de biopten zal worden uitgevoerd door partner 2 , LUMC.
- Er zal histologische analyse gedaan worden op de biopten in ons centrum.
- correleren van histologische, genetische en klinische gegevens van de patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Voor het onderzoek moeten de deelnemende personen eenmaal naar het UMC St. Radboud te Nijmegen reizen, de onderzoeken worden gepland op 1 dagdeel. De belasting voor de deelnemende persoon is met name de tijd die hij/zij ervoor moet vrijmaken. De bloedafname en spierbiopt vormen geen additionele risico's.

Contactpersonen

Publiek

L'Association Française contre les Myopathies (en Centre national de la recherche scientifique)

47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13,
FR

Wetenschappelijk

L'Association Française contre les Myopathies (en Centre national de la recherche scientifique)

47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13,
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- leeftijd tussen 18-80 jaar
- fenotype van autosomaal dominante OPMD. Dit fenotype houdt in een positieve familie anamnese waarbij 2 of meer generaties zijn aangedaan.
- ptosis (oogspleet < 8mm) of ondergane OK voor ptosis
- dysfagie (sliktijd > 7sec wanneer je 80ml ijskoudwater drinkt)
- Of genetisch bevestigde OPMD door een 12-17 alanine trinucleotide repeat van het PABPN1 gen.
- Of volwassen nakomelingen van nieuw gediagnosticeerde OPMD patienten (die dus niet hebben meegedaan aan de studie in 2003)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ernstige externa ophthalmoplegie voor de leeftijd van 60jaar
- aanwezigheid van myotonie
- comorbiteiten die spierdysfunctie met zich meebrengen
- abnormale bloedingsneiging

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-02-2012
Aantal proefpersonen:	66
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2011
Soort:	Eerste indiening
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	NL38086.091.11