

B7 coreceptor molekulen als klinisch-relevante surrogaat biomarkers in de Hyper-IgD syndroom vorm van mevalonaat kinase deficiëntie

Gepubliceerd: 20-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het meten van potentiële nieuwe, unieke biomarkers in patiënten met HIDS, die in de toekomst mogelijk gebruikt zouden kunnen worden als uitkomstparameters voor grotere, gecontroleerde klinische studies. Ons...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37741

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B7 coreceptor molekulen als biomarkers in HIDS

Aandoening

- Overige aandoening
- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Immunostörungen NEG

Synoniemen aandoening

hyper-IgD syndroom, mevalonaat kinase deficiëntie

Aandoening

erfelijke autoinflammatoire ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: ZonMW (VIDI subsidie), Grant van National Institute of Health (NIH); Bethesda; Verenigde Staten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autoinflammatoir syndroom, B7 coreceptor molekulen, Hyper-IgD syndroom, Mevalonate kinase deficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitkomstparameters zijn opgesomd in Tabel I (pagina 14) van het

onderzoeksprotocol. Deze zullen bepaald worden op de 4 momenten hierboven

beschreven.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cholesterol en isoprenoiden zijn noodzakelijk voor celmembranen, embryonale ontwikkeling, intracellulaire signaaltransductie, 'vesicular trafficking' (vervoer in blaasjes) en de celcyclus (Goldstein et al 2006; Gong et al 2006a,b).

HIDS/MKD is een autoinflammatoire ziekte die gekenmerkt wordt door systemische ontsteking zonder duidelijke infectieuze oorzaak. Mevalonaat kinase deficiëntie (MKD) is een genetisch enzymdefect dat bij de mens een spectrum van ziekte kan veroorzaken. Onder andere klassieke mevalonacidurie (MA) en hyper-IgD syndroom (HIDS) (Drenth, 1999; Simon, 2004). Het grootste verschil tussen MA en HIDS zijn de (ernstige) neurologische verschijnselen bij MA die bij HIDS eigenlijk niet voorkomen (Prietsch, 2003; Hoffmann, 1993). Mensen met MA of HIDS kunnen

lijden aan hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, anemie, verhoogde acute fase reactie, leukocytose en verhoogde excretie van leukotrienen in de urine (Prietsch, 2003). Mensen met AIDS lijden aan recidiverende koortsaanvallen met huiduitslag en pijn van spieren en gewrichten (Rigante, 2009; Steichen, 2009; Touitou, 2008; van der Hilst, 2008; Sornsakrin, 2008). Vaak is het serum IgD en IgA1 verhoogd, maar er is weinig correlatie tussen de hoogte van het IgD en de ernst van ziekte, en MKD kan ook voorkomen zonder verhoogd IgD. Mutaties bij MKD zitten in het mevalonaat kinase (MVK) gen.

MKD en ontsteking: bij patiënten met MKD is de regulatie van interleukine-1* (IL-1*) gestoord. IL-1* is een belangrijk ontstekings-eiwit. Gestimuleerde PBMCs (peripheral blood mononuclear cells) van mensen met MKD scheiden meer IL-1* uit. Dit is geassocieerd met een tekort aan ge-geranylgeranyleerde eiwitten (Houten, 2003a and 2003b; Mandey, 2006b). Recent hebben Marcuzzi et al. (Marcuzzi, 2008) de ontsteking die gezien wordt bij AIDS kunnen reproduceren in BALB/c muizen door toediening van aminobisfosfonaten (die het mevalonaat metabolisme remmen). Toevoeging van isoprenoiden van buiten (geraniol, farnesol en geranylgeraniol) kon deze aminobisfosfonaat-geïnduceerde ontsteking remmen. Dolichol wordt ook gemaakt via isoprenoid precursors, en verlies van MVK activiteit zal leiden tot een tekort aan dolichol. Het is onze hypothese dat dit tekort aan dolichol kan leiden tot verkeerde glycosylatie van eiwitten. Dit kan ook de gestoorde 'shedding' of uitscheiding van IgD verklaren, dat normaal gesproken een membraan-gebonden immuuglobuline op B-lymfocyten is. Daarnaast kan een tekort aan dolichol leiden tot een veranderde expressie van costimulatoire B7-glycoproteïnen op verschillende cellen (zie hieronder). Ook veranderde oxysterol productie zou kunnen leiden tot verandering in het immuunsysteem (Hannedouche, 2011).

Costimulatoire B7-glycoproteïnen in het MKD muis model: in de Mvk+/- muis, een model voor AIDS, hebben we de activatie en proliferatie van milt-lymfocyten populaties bestudeerd. Mvk-/- muizen overleven het embryonale stadium niet, terwijl Mvk+/- muizen een fenotype vertonen met verhoogde concentratie van IgD, IgA1 en TNF*, gestoorde temperatuurregulatie, hematologische afwijkingen en splenomegalie. Flowcytometrie van cel-oppervlakte markers op T en B lymfocyten en macrofagen toonde gestoorde expressie van B7 glycoproteïnen in alle miltcellen. In Mvk+/- CD4 en CD8+ T-cellen werden veranderde expressie van CD25, CD80, CD152 en CD28 aangetoond (figuur 2, bovenste linker en rechter afbeeldingen). Mvk+/- milt macrofagen hebben een veranderde expressie van CD80, CD86, CD40 en CD11c (figuur 2, onderste linker afbeelding), terwijl Mvk+/- B lymfocyten een andere expressie van CD40, CD80 en CD86 vertoonden (figuur 2, onderste rechter afbeelding).

Het is onze hypothese dat verstoringen in de expressie van cel-oppervlakte eiwitten die nodig zijn voor activatie, proliferatie en regulatie van de intensiteit en duur van een immuunrespons kunnen leiden tot een defect in T-cel activatie, proliferatie en effector functies in het AIDS muismodel, en mogelijk ook in AIDS in de mens. Dit willen we onderzoeken in AIDS patiënten. Daarbij

willen we ook onderzoeken of deze B7 glycoproteinen een correlatie laten zien met ernst van het ziektebeeld, andere bekende biomarkers in HIDS, en ook met isoprenoid metabolieten. Dit onderzoek zou mogelijk een biomarker op kunnen leveren die specifiek is voor HIDS. Het zou ook kunnen bijdragen aan onze kennis over de pathofysiologie van dit ziektebeeld.

Figuren en referenties: zie onderzoeksprotocol.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het meten van potentiële nieuwe, unieke biomarkers in patiënten met HIDS, die in de toekomst mogelijk gebruikt zouden kunnen worden als uitkomstparameters voor grotere, gecontroleerde klinische studies. Ons longitudinaal onderzoek in een kleine pilot groep kan ook nieuw inzicht in de pathofysiologie opleveren.

De primaire hypothese is dat de afwijkingen van de costimulatoire B7 glycoproteinen die gevonden zijn in het HIDS muis model ook gevonden zullen worden in sera van mensen met HIDS, voor, tijdens of na een koortsaanval. Een secundaire hypothese stelt dat B7 glycoproteinen concentraties een correlatie zullen vertonen met een klinische symptoom-score, andere bekende biomarkers in HIDS (IgD, IgA en IL-6), ontstekingsparameters (CRP/ESR en leukocytenaantal), en/of markers van het isoprenoid metabolisme (onder andere lathosterol als een maat voor cholesterol synthese, cholesterol en oxysterols, mevalonzuur in de urine, farnesyl glucuronide, dolichol en ubiquinone).

Onderzoeksopzet

Prospectief observationeel pilot onderzoek bij mensen met HIDS.

Op 4 momenten worden een 24-uurs urinemonster en bloedmonsters verzameld. De eerste keer in een asymptomatische periode, tenminste 14 dagen na de laatste aanval. Vanaf dat moment houdt de deelnemer dagelijks zijn temperatuur en klachten bij. Een koortsaanval begint zodra de temperatuur $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ is en de symptoomscore ≥ 20 . Dit is het 2e moment. 72 uur na het begin volgt het derde urine- en bloedverzamelmoment. En aan het eind van de aanval (temperatuur $< 38.0^{\circ}\text{C}$ en symptoomscore < 20) wordt voor de laatste keer urine en bloed afgegaan. Een maand later volgt een follow-up bezoek of telefoon-contact om mogelijke 'adverse events' te noteren.

Tijdens de hele studie moeten de deelnemers hun normale dieet volgen. Ze mogen geen medicijnen nemen voor hun HIDS, dus ook geen pijnstillers of ontstekingsremmers.

Zie voor een onderzoeksschema figuur 3, pagina 13 van het onderzoeksprotocol.

Inschatting van belasting en risico

Hematoom tgv venapunctie; klein litteken tgv huidbiopt.

Eén koortsaanval doormaken zonder behandeling: hierdoor zal de patiënt meer symptomen (koorts, alg malaise, huiduitslag, buikpijn) doormaken, gedurende meer dagen (5-6 dagen in plaats van beste geval 2 dagen met behandeling)
Er is geen andere manier om dit onderzoek uit te voeren. Het kan waardevolle informatie opleveren over de pathogenese van deze zeldzame ziekte.
Er bestaat geen mogelijkheid om deze erfelijke aandoening te genezen; de huidige behandeling bestaat uit het remmen van ontsteking om de symptomen van de koortsaanvallen zo veel mogelijk te onderdrukken. Deze behandeling kan echter de resultaten van de studie beïnvloeden. Niet gebruiken van medicatie tijdens een koortsaanval is belastend voor de patiënt maar niet gevaarlijk.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert-Grooteplein 8
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert-Grooteplein 8
Nijmegen 6525 GA
NL

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)

Mannen en vrouwen, 18 jaar of ouder, met een genetisch bevestigde diagnose HIDS

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) niet in staat zijn om bloed of urine te doneren; 2) co-morbiditeit: kanker, nierfalen, diabetes, leverziekte, schildklierziekte, ernstige infectieziekte, afweerstoornis; 3) zwangerschap; 4) niet in staat zijn om informed consent te geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-04-2013

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2015
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	NL40490.091.12