

Ontwikkelings recapitulatie van spinocerebellair ataxie

Gepubliceerd: 27-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

1. We zullen 6 probands rekruteren die een cerebellaire bewegingsstoornis ervaren met spinocerebellaire ataxie symptomen, zoals ongecoördineerde beweging (bv, asthenia, asynergie, vertraagde reactietijd en dyschronometria) in de ledematen en organen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40742

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Recapitulatie van spinocerebellair ataxie/ORSA

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ataxie, SCA

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ataxie, Cerebellum, IPS, Ontwikkelings

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het moleculaire en elektrofysiologische profiel van probands en hun familieleden.
2. Klinische karakteristiek van de probands en hun familieleden

Secundaire uitkomstmaten

Niet van Toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spino-cerebellaire ataxie:

Patiënten met spinocerebellaire ataxie (SCA) ervaren als gevolg van een progressieve degeneratie van het cerebellum een geleidelijk verlies van fysieke controle terwijl ze hun mentale capaciteiten behouden. Deze genetische stoornis heeft 60 varianten waarvan er 12 gediagnosticeerd kunnen worden met een bloedtest. Aangezien er op het moment nog geen remedie is voor SCA, wordt er gebruik gemaakt van therapeutische rehabilitatie. Deze therapie heeft als doel symptomen zoals slechte coördinatie van loop, oog, spraak en hand beweging te verminderen. Er zijn 29 genmutaties verantwoordelijk voor SCA, deze mutaties zijn geclassificeerd als autosomaal dominant, autosomaal recessief of X-gekoppeld. De SCA mutant genen leiden tot neurodegeneratie van voornamelijk de Purkinje neuronen. De Purkinje neuronen ondergaan tenminste één van de volgende processen: ijzer stress (Anheim et al. 2012), oxidatieve stress (Guo et al. 2010), mitochondrische dysfunctie (Rugarli and Langer 2012) of proteïne aggregatie (Orr 2012). Terwijl de genmutaties van SCA gecategoriseerd zijn, is er in de pathologie nog steeds onduidelijkheid of de regulatie van transcriptie, de import van proteïnen naar de nucleus, RNA splicing of ubiquitinatie, de oorzaken of gevolgen zijn van SCA (Orr 2012). Muismodellen kunnen de menselijke ziekte niet volledig reproduceren vanwege de relatieve korte levensduur van muizen, terwijl bij de meeste mensen de ziekte pas na een aantal decennia in hun leven begint. Een andere factor die overwogen moet worden is de expressie van de mutant transgene in alle neuronen, tegenover

specifieke populaties zoals Purkinje neurons die dichter gerelateerd zijn aan de menselijke ziekte. Wat duidelijk is tot nu toe is dat het niet mogelijk is geweest om de gehele complexiteit van de menselijke ziekte te kopiëren in muizen (Ingram et al. 2012). Omdat neuronen in kweek een kortere levensspanne hebben dan de levensduur van een muis, gebruiken we celkweeken om de moleculaire en elektrofysiologische gebeurtenissen die het begin van Ataxie voorafgaan te identificeren. Zodoende, verwachten we niet de neuro-degeneratie volledig samen te vatten, maar wel de progressie van de neuropathologie deels te kunnen beschrijven.

Van Cerebellaire ontwikkeling naar spinocerebellaire ataxie ziektemodellen: Purkinjecellen van muismodellen van SCA vertonen alteraties in innervatie (Barnes et al. 2011) en intrinsiek vuurgedrag (Shakkottai et al. 2011). Het is nog niet duidelijk welk ontwikkelingsstadium leidt tot deze fenotypes en welke moleculaire gebeurtenissen eraan voorafgaan. Tot nu toe zijn er menselijke IPS cellen gedifferentieerd in neuronen om de moleculaire gebeurtenissen van Ataxia Telangiectasia te bestuderen (Carlessi et al. 2013). Ataxia Telangiectasia is de tweede na grootste gemeenschappelijke autosomale recessieve SCA. Differentiatieprotocollen van menselijke IPS cellen, met en zonder het Ataxia Telangiectasia gen, hebben gabaergische, glutamatergische (De Filippis et al. 2007) en dopaminergische neuronen (Donato et al. 2007) voortgebracht. Op deze manier kan de moleculaire onset van de ziekte, in vitro, worden onderzocht (Carlessi et al. 2013).

De huidige uitdaging is echter, om gespecialiseerde neuronen, zoals Purkinje neuronen, te verkrijgen, omdat met name deze neuronen sensitief zijn voor de mutant SCA genen.

Onlangs is het gelukt om embrionische stamcellen van muizen te differentiëren in Purkinje neuronen (Muguruma et al. 2010). Mede door dit succes, zullen we dit protocol met embrionische stamcellen (Muguruma et al. 2010), waarin de neuronale differentiatie van menselijke IPS cellen zal plaatsvinden, aannemen. Dit protocol bestaat uit de volgende stappen: IPS kweekschaal, neuronale differentiatie met fibroblast groeifactor (FGF2), insuline en cyclopamine en volwassen neuronen kweekschalen. Omdat, vele vormen van ataxie verkeerd worden gediagnosticeerd of dat er jaren voorbij gaan zonder het exacte type te achterhalen, is het van groot belang dat er een methode wordt ontwikkeld om de moleculaire en elektrofysiologische ontwikkeling van gezonde en zieke fenotypes in gespecialiseerde neuronen na te boosten, omdat dit simpelweg niet mogelijk is in muismodellen. Een voorbeeld hiervan is dat met behulp van micro-array technologie er nieuwe mogelijkheden ontstaan om gestimuleerde moleculaire banen in zieke neuronen te correleren met hun elektrofysiologische fenotype.

Doel van het onderzoek

1. We zullen 6 probands rekruteren die een cerebellaire bewegingsstoornis ervaren met spinocerebellaire ataxie symptomen, zoals ongecoördineerde beweging (bv, asthenia, asynergie, vertraagde reactietijd en dyschronometria) in de ledematen en organen zoals de ogen. Van een huidbiopsie en DNA onttrokken uit

het bloed zullen geïnduceerde pluripotente stamcellen worden gegenereerd. Er zal worden nagegaan of er, in vitro, cerebellaire neuronen kunnen worden verkregen van IPS cellen van deze probands. Als de cerebellaire neuronen worden geproduceerd zal hun biologie worden geëvalueerd door immunohistochemie met bestaande markers van cerebellaire fysiologie en neuro-degeneratie en 'patch clamp' technieken voor de elektro-fysiologie.

2. We zullen biologische familieleden van de eerste, tweede en derde generatie rekruteren, waarvan sommige niet en anderen wel een met een cerebellaire stoornis zijn gediagnosticeerd. Deze proefpersonen zullen klinisch worden gediagnosticeerd, ze zullen bloed doneren en er zal een huid biopsie worden uitgevoerd. Dit alles zal gedaan worden zodat het mogelijk is om vervolgens cerebellaire neuronen te genereren. Van deze familieleden zullen uiteindelijk ook de eigenschappen van de cerebellaire neuronen worden onderzocht, waaronder: de cerebellaire ontwikkeling, neurondegeneratieve markers en de electro-fysiologische eigenschappen.

Onderzoeksopzet

Definitie van de proefpersoon groepen:

1. Probands (N=6). De individuen die voldoen aan de criteria van spino-cerebellaire ataxie en dus een cerebellaire stoornis hebben zullen een volledige klinische diagnose krijgen en daarnaast zullen ze bloed doneren voor de extractie van DNA en als laatste zal er een huidbiopsie (4mm) worden genomen.
2. Familie van de probands (N=5). Familieleden van de eerste, tweede en derde generatie die beschikbaar zijn, zullen worden gevraagd om bloed te doneren voor het testen van hun DNA. Ook zullen ze dezelfde klinische diagnose krijgen als de probands.

De familieleden zullen helpen om de overervingpatronen te verduidelijken en te evolueren of er bepaalde pathologische genetische variaties in dit onderzoek zijn die samen overerven binnen de complexe fenotypes in bepaalde families.

Rekrutering:

Probands: De rekrutering wordt uitgevoerd door een lid van de onderzoeksgroep, dit gebeurt door middel van een verwijzing door een clinicus van het Erasmus departement van Neuroscience. De verwijzing kan ook worden gedaan door een familielid of door een confidentiële screening van de dossiers met een opvolgend contact met de clinicus. De onderzoeker (G.A. Higuera) zal de studie volledig aan de patiënt uitleggen en zal de informatiebrief aan de patiënt geven. De patiënt zal in staat zijn om de details van de studie te kunnen lezen en vasthouden. Nadat de patiënten de tijd hebben gekregen om de informatie volledig te overwegen en aangemoedigd zijn om vragen te stellen zullen ze gevraagd worden om geïnformeerde toestemming te geven door het tekenen van het toestemmingsformulier. Alle toestemmingsformulieren zullen worden getekend en gedateerd door de onderzoeker. Het is nodig dat er toestemming tot de aantekeningen van de patiënt wordt verkregen voor verificatie en auditering.

Deze toestemming moet worden verkregen als deel van het toestemmingsproces. De toestemming formulieren worden gerecenseerd bij het trial centrum en zullen worden bewaard in het dossier bij de onderzoeker. Een kopie van het getekende toestemmingsformulier zal aan de patiënt worden gegeven. Een gescheiden logboek zal alle initialen en de geboortedatum van de patiënt bevatten, gescreend voor inclusie in de studie. De hoofd onderzoeker zal regelmatig ontmoetingen hebben met de klinici, om rekrutering te overzien zodat de geschikte patiënten worden gekozen.

Familieleden: Als het uitvoerbaar is zullen we de probands vragen om aan de familieleden uit te leggen waarom ze zelf meedoen aan de studie, we zullen ze de informatiebrief geven en uitleggen waarom de onderzoeksgroep de geïnteresseerde familieleden wil toevoegen.

Als dit niet uitvoerbaar is zal de onderzoeksgroep de familieleden opzoeken en vervolgens contact opnemen om de studie uit te leggen, ze de informatiebrief geven en te vragen of ze deel willen nemen. Het opnemen van contact met de familieleden van de probands zal alleen worden gedaan wanneer de proband hiervoor zijn toestemming geeft. Wanneer het familielid toestemt met de deelname, zal hun toestemming worden gevraagd, voordat er om informatie wordt gevraagd betreffende bloedmonster, klinische diagnoses en de familiegeschiedenis.

Inschatting van belasting en risico

We verwachten geen serieuze aversieve gebeurtenissen in deze studie. Het afnemen van een perifere veneus bloedmonster is een routinematige minimaal invasieve procedure die alleen uitgevoerd wordt door een gespecialiseerd en ervaren verpleegkundige en een flebotomist. Bovendien is onze neuropsychologische diagnostiek uitermate gestructureerd, extensief getest en is het duidelijk dat er geen serieuze schadelijke gebeurtenissen in voorkomen. De schadelijke gevolgen die wel kunnen voorkomen zijn onder andere, kleine blauwe plekken en lokale gevoeligheid bij de plek waar het veneuze bloedmonster is genomen. Tijdens het interview en de neuropsychologische diagnostiek zal de patiënt volledig bewust zijn van zijn/haar recht om de test, iedere moment en om wat voor reden dan ook, af te breken.

De Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC heeft afgezien van de verplichting van verzekering. De reden hiervoor is dat ze weinig en/of geen risico zien in de uitvoering van de studie.

Compensatie:

Probands en familieleden zullen worden gecompenseerd voor hun reizen tijdens het onderzoek. De proefpersonen zullen worden vergoed met €50,- voor de tijd en inzet in de klinische diagnostiek en het bloedmonster. Daar bovenop zullen ze worden vergoed met €50,- voor het nemen van de huidbiopsie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
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)

1. Alle proefpersonen moeten na geïnformeerd te zijn schriftelijk toestemming geven.
2. De proefpersonen moeten gediagnosticeerd zijn met een cerebellaire bewegingsstoornis of een aandoening met spinocerebellaire ataxie en ze moeten symptomen zoals ongecoördineerde beweging (o.a. asthenie, asynergy, vertragingstijd en dyschronometria) in ledematen en organen zoals de ogen ervaren.
3. De proefpersonen, man ofwel vrouw, moeten ouder zijn dan 18 jaar op het tijdstip van het sollicitatiegesprek.;Inclusie criteria voor familieleden van de probands:

1. Eerste, tweede of derdegraads biologische familieleden van de deelnemende proefpersonen. Net als voor de proefpersonen, moeten de familieleden een ondertekende toestemming geven en meer dan 18 jaar zijn tijdens het interview.
2. Familieleden kunnen, maar zijn niet verplicht, aan de criteria voor een consensus diagnose van een cerebellaire bewegingsstoornis voldoen of een aandoening met symptomen met spino-cerebellaire ataxie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon kan geen toestemming geven aan alle aspecten van de studie.
2. De proefpersoon is niet staat om in het Engels of Nederlands te spreken en te worden geïnterviewd in het Nederlands of Engels. Dit zorgt ervoor dat de geldigheid van de interviews niet kan worden gewaarborgd.
3. Wanneer er binnen de cerebellaire bewegingsstoornis, de ongecoördineerde bewegingssymptomen zijn beperkt tot een periode van hoogstwaarschijnlijke intoxicatie of onthoudingsverschijnselen inherent aan middelengebruik, wordt de stoornis door de consensus van de diagnostische procedure als secundair geacht.
4. De cerebellaire bewegingsstoornis wordt ook secundair geacht wanneer factoren, zoals hoofdletsel, of alcohol onthoudingsverschijnselen de oorzakelijk zijn.
5. Bij personen die gediagnosticeerd zijn met een ernstige mentale retardatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2015
Aantal proefpersonen:	11

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

27-11-2014

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(Rotterdam)

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

NL49151.078.14