

Bepaling of de nieren van patienten met nefrogene diabetes insipidus, als gevolg van een inactiverende mutatie in het AQP2 gen, cysten hebben of niet

Gepubliceerd: 19-04-2016 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Aantonen of het gemis van het Aquaporine-2 water kanaal zorgt voor cysteformatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41471

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Renale cyst vorming bij patienten met inactiverende mutatie in het AQP2gen

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
- Urogenitale aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

diabetes insipidus, Nefrogene diabetes insipidus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Afdeling Fysiologie;Radboud universitair medisch centrum te Nijmegen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AQP2, Cyste, NDI, Nier

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wel of niet aanwezigheid van cysten in de nieren.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Aquaporine-2 (AQP2) water kanaal wordt tot expressie gebracht in de verzamelbuis van de nier en zorgt voor de vasopressine-gereguleerde resorptie van water uit de pro-urine en daarmee de concentrering van urine. De essentiële rol van AQP2 daarin wordt geïllustreerd door het feit dat mutaties in het AQP2 gen, leidende tot niet-functionele waterkanalen, de oorzaak is van autosomale nefrogene diabetes insipidus (cNDI)(1-5). cNDI is een genetische ziekte waarbij de nier niet meer in staat is urine te concentreren ondanks verhoogde vasopressine niveaus, leidende tot het plassen van grote volumina laag-osmotische urine (polyurie) en, als gevolg daarvan, polydipsia. Op basis van een recente publicatie in het gerenommeerde blad Journal of the American Society of Nephrology (impact 9.0) is recent gepostuleerd dat de afwezigheid van functioneel AQP2, naast NDI, ook leidt tot het ontstaan van nier microcysten(6). De redenering en gegevens die de auteurs aandragen ter onderbouwing hiervan zijn:

- 1) Inactivatie van AQP2, AQP3 of AQP4 in (transgene) muizen leiden allemaal tot NDI, maar alleen muizen met AQP2 mutaties laten niercystevorming.
- 2) Cellen (LLCPK en MDCK) die stabiel getransfecteerd zijn met AQP2 laten tijdens de celproliferatie binding aan het basaalmembraaneiwit integrine zien. Deze binding zou ervoor zorgen dat verzamelbuiscellen in een bepaalde richting delen, wat van belang kan zijn bij formatie van de tubulus.

Wij denken sterke argumenten te hebben dat AQP2 niet essentieel is voor tubulusformatie en dat het gemis van functioneel AQP2 niet leidt tot cystevorming. Onze argumenten/aanwijzingen zijn als volgt:

Ad 1) muizen met congenitale inactiverende mutaties in het AQP2 gen sterven vrijwel allemaal vlak na de geboorte ten gevolge van excessieve dehydratie,

terwijl muizen met congenitale AQP1, AQP3 of AQP4 mutaties overleven en een beperktere mate van NDI hebben (7-11). Het gemis van AQP2 leidt dus tot een grotere polyurie dan het gemis van AQP1, AQP3 of AQP4. Bij mensen zien we een vergelijkbaar, maar minder heftig, effect: mensen met AQP2 mutaties overleven, maar leiden aan cNDI, terwijl bij mensen met AQP1 of AQP3 mutaties geen probleem met de diurese gevonden wordt (12, 13).

Ad 2) de cellen gebruikt door Chen et al expresseren AQP2 altijd, omdat ze stabiel getransfecteerd zijn. Uit onze analyse met mpkCCD muizenier verzamelbuiscellen, die endogeen AQP2 expresseren en dat alleen doen als de cellen vasopressin gegeven wordt, blijkt echter dat AQP2 alleen maar tot expressie komt als de cellen gepolariseerd zijn en niet als ze niet gepolariseerd, en dus proliferatief, zijn (zie figuur 1). Op basis van onze data, met een meer fysiologische cellijn dan die van Chen et al, is AQP2 dus niet beschikbaar voor binding aan integrine tijdens celdeling en kan het dus niet zorgen voor geleide groei langs de cellulaire matrix en tubulus formatie.

3) In al de jaren dat ik onderzoek doe aan cNDI heb ik nooit gehoord dat een clinicus cysten heeft waargenomen in de nier van een cNDI patient.

Onze data suggereren dat verminderde polarizatie (en dus verhoogde proliferatie) van verzamelbuis hoofdcellen zorgen voor verlaagde AQP2 expressie, diurese en cystevorming en niet dat AQP2 zelf oorzakelijk is voor cystevorming. Analyse van de nier van NDI patienten agv een inactiverende AQP2 mutatie op microcysten moet hier een antwoord op geven.

Verdere fundamentele en klinische relevantie:

Autosomale dominantne polycystic kidney disease (ADPKD) is de meest voorkomende genetische nierziekte die leidt tot chronisch nierfalen en, uiteindelijk, levenslange dialyse of, indien beschikbaar, niertransplantatie. ADPKD wordt veroorzaakt door inactiverende mutaties in polycystine-1(PC1) gen en leidt als eerste in de ontwikkeling van de ziekte tot een verhoogde diurese bij een verhoogd AVP niveau. Aangezien ADPKD zich voornamelijk ontwikkelt vanuit de verzamelbuis suggereert dit verlaagde AQP2 niveaus. Recent is aangetoond dat mutaties in PC-1 leiden tot verhoogde proliferatie (14). Als een verminderd AQP2 expressie niveau niet zelf al kan leiden tot cystevorming is een bijdrage van AQP2 bij de cystevorming van ADPKD uit te sluiten. Gezien de ernst van ADPKD zal de wetenschap of het gemis van AQP2 al kan leiden tot cystevorming een rol spelen bij de ontwikkeling van medicatie ter behandeling van ADPKD.

Waarom MRI ipv echoscopie?:

Bij muizen transgeen voor AQP2 mutaties werden via coupes microcysten gedetecteerd. Analyse van de nier van NDI patienten zal niet-invasief moeten gebeuren. Om te kunnen vaststellen of de nieren van NDI patienten agv AQP2 mutaties microcysten hebben of niet is daarom gekozen voor MRI ipv echoscopie, omdat deze niet-invasieve techniek een resolutie heeft die hoog genoeg is om met zekerheid microcysten te kunnen detecteren.

Referenties:

1. Wesche D, Deen PM, & Knoers NV (2012) Congenital nephrogenic diabetes insipidus: the current state of affairs. *Pediatr Nephrol* 27(12):2183-2204.
2. Boone M & Deen PM (2009) Congenital nephrogenic diabetes insipidus: what can we learn from mouse models? *Exp. Physiol* 94(2):186-190.
3. Mulders SM, et al. (1998) An aquaporin-2 water channel mutant which causes autosomal dominant nephrogenic diabetes insipidus is retained in the Golgi complex. *J Clin Invest* 102(1):57-66.
4. van Lieburg AF, et al. (1994) Patients with autosomal nephrogenic diabetes insipidus homozygous for mutations in the aquaporin 2 water-channel gene. *Am J Hum Genet* 55:648-652.
5. Deen PM, et al. (1994) Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 264:92-95.
6. Chen Y, et al. (2012) Aquaporin 2 promotes cell migration and epithelial morphogenesis. *J Am Soc Nephrol* 23(9):1506-1517.
7. Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, & Verkman AS (2000) Neonatal mortality in an aquaporin-2 knock-in mouse model of recessive nephrogenic diabetes insipidus. *J. Biol. Chem.* 276(4):2775-2779.
8. Rojek A, Fuchtbauer EM, Kwon TH, Frokiaer J, & Nielsen S (2006) Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103(15):6037-6042.
9. Ma T, et al. (2000) Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 97(8):4386-4391.
10. Ma TH, et al. (1998) Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *Journal Of Biological Chemistry* 273(8):4296-4299.
11. Ma TH, et al. (1997) Generation and phenotype of a transgenic knockout mouse lacking the mercurial-insensitive water channel aquaporin-4. *J Clin Invest* 100:957-962.
12. King LS, Choi M, Fernandez PC, Cartron JP, & Agre P (2001) Defective urinary-concentrating ability due to a complete deficiency of aquaporin-1. *N. Engl. J. Med.* 345(3):175-179.
13. Roudier N, et al. (2002) AQP3 deficiency in humans and the molecular basis of a novel blood group system, GIL. *J. Biol. Chem.* 277(48):45854-45859.
14. Rowe I, et al. (2013) Defective glucose metabolism in polycystic kidney disease identifies a new therapeutic strategy. *Nat Med* 19(4):488-493.

Doel van het onderzoek

Aantonen of het gemis van het Aquaporine-2 water kanaal zorgt voor cysteformatie.

Onderzoeksopzet

In deze observationele studie zullen 2 tot 5 patiënten gevraagd worden om een MRI, zonder contrast vloeistof, van hun nieren te laten maken. Deze zal gemaakt worden op de afdeling Radiologie van het RadboudUMC. Voor het beantwoorden van

de onderzoeksvraag zullen 2 tot 5 patiënten met mutaties in het AQP2 gen gevraagd worden om deel te nemen aan deze studie. Eventueel deelnemende patiënten zullen volledig worden geïnformeerd over de studie en de te maken MRI.

Tijdens het maken van de MRI zal de patiënt op de rug worden gepositioneerd in de MRI. Er zal tijdens het vervaardigen van de MRI gebruik worden gemaakt van een body phase array coil ter verbetering van de resolutie. Er zijn tijdens het onderzoek geen gebruik worden gemaakt van contrast vloeistof. Mocht de patiënt er behoefte aan hebben dan kan de MRI van te voren geoefend worden onder begeleiding van een pedagogisch medewerker.

Omdat de nieren meebewegen met de ademhaling zal een snelle scan techniek gebruikt worden. Indien mogelijk zal de scan worden uitgevoerd tijdens expiratie. Dit omdat de nieren minder bewegen tijdens expiratie dan tijdens inspiratie. Als de scan sequenties te lang zijn om gedurende één adempauze uit te voeren kan er gebruik worden gemaakt van respiratory gating. Met deze techniek kan de diafragma beweging gevolgd worden en kan er bepaald worden wanneer opnamen gemaakt moeten worden. De phased array body coil wordt gebruikt om de signaal-ruis verhouding te verbeteren aangezien een hoge resolutie belangrijk is in de visualisatie van microcysten. Om aliasing (artefact) te voorkomen zullen de armen van de patiënt boven het hoofd gepositioneerd worden. De opnames zullen gemaakt worden met een 1,5 of 3 Tesla systeem.

De volgende sequenties zullen worden gemaakt:

- Coronale T2-gewogen opname, dient als localizer, wel relatief lage signaal-ruis verhouding waardoor meer ruis.
- Axiale T2 gewogen turbo spin echo opname met vet suppressie, geeft meer gedetailleerde informatie vooral behulpzaam bij het beoordelen van cyste.
- Axiale T1 gewogen gradiënt echo opname, geeft vooral bij lesies met hoog eiwitgehalte een hyperintens signaal, cysten zullen zich hypointens afbeelden.

Het maken van de MRI van de nieren zal ongeveer 30 minuten in beslag nemen. De radioloog zal hierna een rapport maken van de bevindingen deze zal ook gecommuniceerd worden naar de huisarts van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen tijdens het maken van een MRI claustrofobische gevoelens krijgen. Daarnaast kunnen patiënten last krijgen van duizeligheid, hyperacusis, tinnitus of een lichte opwarming van de huid.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Mannen en vrouwen die niet zwanger zijn
Congenitale nefrogene diabetes insipidus met een bewezen mutatie van het AQP2 gen
Leeftijd >12 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Metalen implantaten
- Pacemaker
- Intracraniële aneurysmale vaatclips
- Kleine metaal deeltjes/splinters
- Cochleair implantaat
- Oudere cardiale klepprotheses (de meesten na 2001 zijn MR-compatibel)
- Implantaten
- Claustrophobie
- Allerlei soorten devices zoals blaasstimulator, neurostimulator en insuline pompen
- Beugels waarbij metaal vast in de mond zit
- Telemetrie kastjes
- Metalen tissueexpander
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-12-2016

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2016

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	NL46757.091.15