

Evaluatie van plasma chitotriosidase, plasma cytokines and cystine kristallen in huid en haar ter de niet-invasieve therapeutische monitoring van nefropatische cystinose.

Gepubliceerd: 23-03-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Op basis van deze achtergrondinformatie en onze preliminaire gegevens in dit project, hebben we als doel om een longitudinale studie op te zetten bij cystinosepatiënten om het klinische verloop onder cysteamine behandeling en de klassieke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet-invasieve markers ter monitoring van nefropatische cystinose.

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Eiwit- en aminozuurmetabolismestoornissen NEG
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Cystinose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Hospitals Leuven, Belgium

Overige ondersteuning: KU Leuven, Raptor Pharmaceuticals INC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chitotriosidase, Cystine kristallen, Cytokines, Nefropatische cystinose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- A. Cut-off waarden van plasma chitotriosidase activiteit representatief voor goede therapeutische controle van cystinose (wbc cystine levels < 1 nmol/mg proteïne)
- B. Cut-off waarden van plasma chitotriosidase activiteit representatief voor slechte therapeutische controle van cystinose (wbc cystine levels > 2 nmol/mg proteïne)
- C. Ontwikkeling van een strategie voor het scoren van cystine kristallen in huid & haar die correleren met goede en slechte therapeutische controle.

Secundaire uitkomstmaten

- A. Correlatie tussen wbc cystine gehalten en merkers voor macrofaagactivatie in cystinose
- B. Correlatie tussen wbc cystine gehalten en graad van stapeling van cystine kristallen in huid en haar
- C. Correlatie tussen markers van macrofaagactivatie en cystine kristallen in huid en haar
- D. Correlatie tussen alternatieve markers en eGFR in patiënten zonder niertransplantatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Algemene informatie omtrent Cystinose

Cystinose is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door bi-alleische mutaties in het CTNS gen. Dit gen codeert voor het lysosomaal transport proteïne cystinosin [Town et al. 1998]. De ziekte is gekenmerkt door lysosomale stapeling van cystine in alle weefsels van het lichaam.

De nieren zijn de eerste aangetaste organen met het Renaal Fanconi syndroom als het initiële symptoom in de meerderheid van de patiënten.

Onbehandeld, leidt de nierziekte progressief naar een terminaal nierfalen tegen het eind van de eerste levensdecade [Gahl et al. 2002].

Ook organen buiten de nieren worden aangetast (ogen, endocriene organen, spieren, gastro-intestinaal systeem, centraal en perifeer zenuwstelsel); deze organen worden doorgaans later in het leven aangetast [Wilmer et al. 2010]. Het amino-thiol cysteamine is huidig het enig bruikbare geneesmiddel om de lysosomale stapeling van cystine te verminderen en/of tegen te gaan, die de progressie van de nierziekte afremt, evenals de aantasting van de extrarenale organen [Markello et al. 1993; Nesterova et al. 2008].

Cysteamine bitartraat is het meest wijdverspreide gebruikte cysteamine preparaat en is op de markt beschikbaar als een "immediate-release" preparaat (Cystagon) die om de 6 uur dient te worden toegediend, en een "delayed-release" preparaat (Procysbi) wat slechts tweemaal per dag dient te worden toegediend.

Op dit moment is een bepaling van het cystinegehalte in witte bloedcellen de gouden standaard voor de diagnose en monitoring van de behandeling met cysteamine. Dit is echter geen makkelijke of erg praktisch bruikbare tool. Er is een groot volume nodig om witte bloedcellen te isoleren in deze test, en dit bij de beide huidig gebruikte technieken (HPLC & LC-MS/MS). Beide methoden zijn tijdrovend, niet universeel toepasbaar, en enkel uitvoerbaar in enkele zeer gespecialiseerde laboratoria wereldwijd. Een belangrijke bron van imprecisie is tevens t.g.v. isolatie en opslag van de stalen. De afname van de stalen dient ook in een correct tijdsvenster te gebeuren na de laatste inname (6 uur na laatste Cystagon dosis en 12.5 uur na laatste Procysbi inname); ook dit laatste is niet altijd mogelijk. Cystine accumuleert ook preferentiëel in polymorfonucleaire witte bloedcellen, en dus bij patiënten met een lymfocytair overwicht (jonge leeftijd, virale infectie), kan dit mogelijks tot bijkomende problemen leiden. Polymorfonucleaire cellen zijn erg kortlevende cellen, wat ook bijgevolg slechts een weergave levert van een bijzonder korte periode van therapeutische controle.

Bijgevolg wensen we graag om nieuwe, alternatieve technieken te ontwikkelen voor de monitoring van de behandeling met cysteamine in cystinose patiënten.

1. Macrofaagactivatie door cystine kristallen

Recente evidentie toont aan dat het immuunsysteem een rol kan spelen in de pathogenese van nefropathische cystinose, en zijn snelle progressie tot eind-stadium nierfalen, in tegenstelling tot andere types van het renaal Fanconi syndroom [Prencipe et al. 2014]. Hier werd aangetoond dat inflammasoom gerelateerde cytokines IL-1beta en IL-18 werden gestimuleerd in menselijke perifere mononucleaire cellen, wanneer deze werden blootgesteld aan cystine kristallen; dit werd aangetoond in plasma van cystinose patiënten maar ook in serum en weefsel van Ctns knocked-out mice.

Chitotriosidase is een chitinase geproduceerd door geactiveerde macrofagen. Zijn verhoogde activiteit werd aangetoond in verschillende lysosomale stapelingsziekten [Hollak et al. 1994, Guo et al. 1995]. Onze preliminaire gegevens tonen aan dat plasma chitotriosidase activiteit significant verhoogd is in cystinose patiënten in vergelijking tot normale controles en controlepatiënten met een renale aandoening.

Chitotriosidase activiteit correleerde ook met cystinegehalten in witte bloedcellen in cysteamine behandelde patiënten ouder dan 2 jaar.

Controle menselijke macrofagen werden geactiveerd in vitro wanneer ze werden blootgesteld aan verschillende concentraties van cystinekristallen a.d.h.v. significante toenames van de activiteit van het chitotriosidase in zowel supernatans als het cellysaat. Verder was de chitotriosidase-activiteit ook significant verhoogd in het plasma van cystinose knock-out muizen in vergelijking tot wild-type muizen [Elmonem et al, 2014].

In vergelijking tot de klasieke gouden standaard, namelijk de cystinebepaling in witte bloedcellen, is bepaling van de activiteit van het chitotriosidase in plasma, veel eenvoudiger, sneller, goedkoper en stabiel; is er minder staal voor vereist (1ml of minder), wat makkelijker is vooral in kleine kinderen. Anderzijds is chitotriosidase ook geproduceerd door macrofagen die een zeer lange levensduur vertonen (maanden tot jaren) en die daardoor een beter idee zouden moeten geven i.v.m. therapeutische controle over een langere tijdsspanne.

2. Confocal microscopie van huid en haar ter detectie van cystine kristallen.

Recent werd angetoond door Chiaverini et al., dat reflectance confocal microscopy (RCM) de mogelijkheid biedt om stapeling van cystine in de huid van jonge patiënten met cystinose na te gaan. Cystineneerslag werd gevisualiseerd als heldere, ronde tot ovaalvormige partikels in de huid, met variabele grootte. Deze partiekels lijken specifiek te zijn voor cystinose, aangezien er geen gelijkaardige partikels werden gevisualiseerd bij controlepatiënten. De aard van de kristallen werd bevestigd a.d.h.v. electronenmicroscopie wat toonde dat de partikels overeenkomen met kristallijne cystinestapeling in fibroblasen van de reticulaire dermis (Chiaverini et al 2013). Het onderzoek is snel (5 minuten), pijnloos en werd goed getolereerd door zelfs de jongste patiënten. Het scoren van de graad van stapeling van cystine kristallen zou bijgevolg tevens kunnen gebruikt worden als een niet-invasieve merker voor cystinestapeling en bijgevolg als marker voor respons op behandeling met cysteamine.

Doel van het onderzoek

Op basis van deze achtergrondinformatie en onze preliminaire gegevens in dit project, hebben we als doel om een longitudinale studie op te zetten bij cystinosepatiënten om het klinische verloop onder cysteamine behandeling en de klassieke cystinebepaling in witte bloedcellen te correleren met:

1. Merkers voor macrophaagactivatie in plasma (chitotriosidase activiteit, IL-18, IL-1beta en IL-6).
2. Kwantitatieve analyse van cystine kristallen in haar en huid d.m.v. RCM (reflectance confocal microscopy) / HD-OCT (high-definition optical coherence tomography).

Onderzoeksopzet

Deze studie heeft een open label design.

50 patiënten met cystinose ofwel onder behandeling met cysteamine of bij de start van behandeling met cysteamine zullen prospectief gerecruteerd worden en opgevolgd voor een periode van 2 jaar.

Gezien dit om een zeldzame ziekte gaat, zullen patiënten gerecruteerd worden vanuit 4 verschillende centra; waarvan 3 in Europa (EU) in UZ Leuven, Leuven, België; Radboud University Medical Center in Nijmegen, Nederland; Bambino Gesù Pediatric Hospital in Rome, Italië, en Cairo University Children Hospital in Cairo, Egypte.

Elke 3 maanden zullen volgende parameters worden geëvalueerd:

1. Anamnese en klinisch onderzoek met basis labo evaluatie d.m.v. serum creatinine, crp, urinaire albumine/creatinine ratio. Eenmaal per jaar zal a.d.h.v. oftalmologisch onderzoek de cystine kristal stapeling in de cornea worden nagegaan.
2. Cystinebepaling op witte bloedcellen d.m.v. liquid chromatography tandem mass spectrometrie. Stalen zullen worden genomen ongeveer een 6-tal uur na inname van Cystagon, of 12.5 uur na inname van Procysbi.
3. Chitotriosidase activiteit in plasma zal worden bepaald d.m.v. het fluorometrisch substraat 4-methylumbelliferyl-triacetylchitotrioside.
4. Cytokines in plasma IL-1 β and IL-6 zullen bepaald worden d.m.v. IL-1 β /IL-1F2 en IL-6 Quantikine HS ELISA Kit (R&D Systems). Plasma IL-18 gehaltes zullen worden bepaald d.m.v. IL-18 ELISA kit (Medical and Biologic Laboratories, Nagoya, Japan).
5. Cystine kristal stapeling in huid en haar zal worden bepaald d.m.v. High-definition optical coherence tomography.

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

University Hospitals Leuven, Belgium

Herestraat 49
Leuven 3000
BE

Wetenschappelijk

University Hospitals Leuven, Belgium

Herestraat 49
Leuven 3000
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- bevestigde diagnose van nefropatische cystinose
- leeftijd > 6 maanden
- patiënten bij diagnose
- patiënten onder behandeling met cysteamine

- patiënten met renaal Fanconi syndroom
- patiënten na niertransplantatie
- vrouwen op kindbarende leeftijd kunnen geïnccludeerd worden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- leeftijd < 6 maanden
- intolerantie voor behandeling met perorale cysteamine
- gebruik van andere cysteamine preparaten dan cysteamine bitartraat

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 24

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2016

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	NL55449.091.15