

Advanced glycation endproducts in systemische amyloïdose.

Gepubliceerd: 24-11-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Vaststellen of: 1. Accumulatie van AGEs verhoogd is in patiënten met systemische amyloïdose. 2. De mate van AGE accumulatie gerelateerd is aan de mate van amyloïd depositie. 3. De accumulatie van AGEs gerelateerd is aan inflammatie, nierfunctie en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42888

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AGE in amyloïdose

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Amyloïdose, Eiwit vouwziekte

Aandoening

Eiwitvouwziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Reumatologie en Klinische Immunologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Advanced glycation endproducts, AL amyloidose, ATTR amyloidose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Huidautofluorescentie als maat voor AGE accumulatie.

Secundaire uitkomstmaten

Huidautofluorescentie als maat voor AGE accumulatie zal worden gerelateerd aan:

- Semiquantitatieve gradering van amyloid in het vetbiopt
- Systematisatie en mate van amyloiddepositie middels SAP-scintigrafie.
- CRP als maat voor inflammatie, kreatinine als maat voor nierfunctie en HbA1c als maat voor glykemische status.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyloïdose is een ziekte die wordt gekarakteriseerd door afzetting van eiwitfibrillen met een beta-sheet structuur: amyloïd. Amyloïd is onoplosbaar en zeer goed bestand tegen proteolyse. Bij systemische amyloïdose treedt er stapeling van amyloïd op in verschillende organen en weefsels met als gevolg dat organen gaan disfunctioneren en uiteindelijk falen.

Op basis van het precursoreiwit kunnen er verschillende typen systemische amyloïdose worden onderscheiden, de meest voorkomende vormen zijn AA, AL en ATTR amyloïdose. Bij AA amyloïdose is het precursoreiwit serum amyloïd A, een acuut fase eiwit. Deze vorm van amyloïdose kan optreden ten gevolge van langdurige ontsteking. AL amyloïdose kan optreden ten gevolge van een plasmaceldyscrasie waarbij er teveel vrije lichte ketens worden geproduceerd door een plasmacelkloon. ATTR amyloïdose is een autosomaal dominant overerfbare aandoening die ontstaat door puntmutaties in het gen van het transthyretine (TTR) eiwit. Door de mutatie zal het TTR anders vouwen waardoor het kan gaan stapelen. Er bestaat ook een vorm van ATTR amyloïdose waarbij een niet gemuteerd TTR kan stapelen als amyloïd deposities. Deze vorm van ATTR amyloïdose treedt vooral op bij mensen op oudere leeftijd.

AA amyloïdose ontstaat niet bij alle mensen met chronisch verhoogde SAA

spiegels, evenzo ontstaat ook niet bij alle mensen met een plasmaceldyscrasie en verhoogde spiegels van vrije lichte ketens AL amyloïdose . Ook is onduidelijk waarom bij sommige mensen op oudere leeftijd ATTR amyloïdose ontstaat en bij andere mensen niet. De pathogenese van deze systemische vormen van amyloïdose is niet geheel bekend.

Advanced glycation end products (AGEs) zijn niet enzymatische glycosyleringsproducten die ontstaan onder invloed van oxidatieve stress en glycaemische stress, voorbeelden van aandoeningen waarbij AGEs in verhoogde mate worden aangemaakt en accumuleren zijn diabetes mellitus, nierinsufficiëntie en inflammatoire aandoeningen. Glycosylering treedt vooral op bij eiwitten met een lange halfwaardetijd. AGEs hebben verschillende pathofysiologische effecten: (1) ze vormen cross-links met eiwitten in de extracellulaire matrix waardoor weefsels stugger worden, (2) binding van AGEs aan de receptor voor AGEs (RAGE) leidt tot activatie van intracellulaire pro-inflammatoire pathways in verschillende celtypen, (3) de functie van eiwitten die tot AGE gedegenerereerd zijn wordt verstoord.

Enkele studies hebben de aanwezigheid van AGEs in amyloïd deposities laten zien bij patiënten met ATTR amyloïdose.

Recente studies hebben aangetoond dat glycatie van fibrinogeen leidt tot verminderde chaperone activiteit en daardoor minder goed in staat is TTR tetrameren te stabiliseren. Doordat TTR tetrameren minder stabiel zijn kunnen zij uiteenvallen in monomeren, makkelijker aggregeren en neerslaan als amyloïd. In patiënten met TTR amyloïdose bleek fibrinogeen meer geglycolyseerd vergeleken met fibrinogeen in gezonde controles. Andere studies lieten zien dat glycosylatie van albumine en myoglobine leidt tot structuur modificatie en fibril formatie .

Op basis van deze bevindingen kan worden gehypothetiseerd dat AGEs op verschillende manieren een rol spelen in de pathofysiologie van amyloïdose.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of:

1. Accumulatie van AGEs verhoogd is in patiënten met systemische amyloïdose.
2. De mate van AGE accumulatie gerelateerd is aan de mate van amyloïd depositie.
3. De accumulatie van AGEs gerelateerd is aan inflammatie, nierfunctie en glycemische status in patiënten met amyloïdose?

Onderzoekopzet

1. In cross-sectionele opzet zal AGE accumulatie worden bestudeerd in patiënten met AL en ATTR amyloïdose. De mate van AGE accumulatie zal worden vergeleken tussen patiënten met ATTR amyloïdose, AL amyloïdose en gezonde leeftijd en geslacht gemaakte controles.

AGE accumulatie kan niet-invasief worden gemeten met de AGE-reader, een

apparaat waarmee de huid autofluorescentie gemeten wordt. Huid autofluorescentie is een maat voor accumulatie van AGEs en is aan de hand van huidbiopten gevalideerd .

2. Huid autofluorescentie zal worden gerelateerd aan de mate en uitgebreidheid van amyloïd depositie vastgesteld middels een vetbiopt en ¹²³I-gelabelde serum amyloïd P component (SAP) scintigrafie. In het kader van patiëntenzorg zijn van patiënten vetbiopten beschikbaar waarin de mate van amyloïddepositie semi-quantitatief is vastgesteld. Daarnaast zijn er SAP-scans beschikbaar waarmee de uitgebreidheid en ernst van de amyloïdose is vastgesteld.

3. Huid autofluorescentie zal worden gerelateerd aan CRP als maat voor inflammatie, kreatinine als maat voor nierfunctie en HbA1c als maat voor glykemische status.

Inschatting van belasting en risico

De belasting die gerelateerd is aan dit onderzoek bestaat uit een meting van de huidautofluorescentie middels de AGE-reader (AGE-meting). Deze methode is niet invasief, pijnloos en veilig. De meting neemt hooguit 10 minuten in beslag.

De meting zal worden gecombineerd met het regulier polikliniek bezoek.

De uitslag van de AGE-meting zal niet bekend worden gemaakt aan andere specialisten of de huisarts. De uitslag zal ook niet aan de patiënt kenbaar worden gemaakt. Aan de patiënt zal worden uitgelegd dat de AGE-meting nog niet is gevalideerd in patiënten met amyloïdose en dat de betekenis van de uitslag dus nog niet bekend is. Een uitslag op groepsniveau kan na het beeindigen van de studie wel worden gegeven.

Aan aanvulling op het reguliere bloedonderzoek zal ook het HbA1c worden bepaald. Hiervoor is het niet nodig om extra bloed af te nemen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9700VB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9700VB
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)

ATTR amyloïdose:

- Geschreven informed consent
 - Bewezen TTR mutatie met diagnose van ATTR amyloïdose (biopt poitief met congo rood kleuring) of wild-type ATTR amyloïdose (immunohistochemisch bewezen TTR amyloïd in een patiënt zonder mutatie).
- AL amyloïdose:
- Geschreven informed consent.
 - Congo rood positief weefselbiopt en aanwezigheid van een klonale plasmacel dyscrasie. Een klonale plasmaceldyscrasie kan worden gediagnostiseerd bij detectie van vrije lichte keten kappa of lambda in serum of urine of bij detectie in het beenmerg van een relatieve overmaat aan cellen die één van de vrije lichte ketens produceren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2016
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

CCMO

ID

NL58967.042.16