

Simpelere diagnostiek en kennis uitbreiding van Facioscapulohumerale spier dystrofie (FSHD)

Gepubliceerd: 03-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Momenteel zijn de genetisch testen voor FSHD lastig en niet toegankelijk voor de huidige routine technologieën, zoals bijvoorbeeld next-generation sequencing. Ook zijn met de huidige testen niet alle FSHD patiënten diagnostificeerbaar. Met dit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46477

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Simpelere diagnostiek van FSHD

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Facioscapulohumerale spierdystrofie, FSH, FSHD, ziekte van Landouzy-Dejerine

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Spieren voor spieren

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Diagnostiek, DUX4, FSHD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Kan DUX4-detectie in urine-afgeleide (epitheel, stam- en myogene) cellen worden gebruikt als diagnostische marker voor FSHD;
- Kan DUX4-detectie in (cellen afgeleid van) huidbiopten of wangslijmvlies worden gebruikt als diagnostische marker voor FSHD;
- Het genereren van (geïnduceerde pluripotente) stamcellen en epitheliale celculturen van FSHD-patiënten, gezonde individuen en patiënten met een niet-gerelateerde neuromusculaire ziekte
- Het identificeren van nieuwe biomarkers voor FSHD vanuit bloed plasma en RNA van FSHD-patiënten, gezonde personen en patiënten met een niet-gerelateerde neuromusculaire aandoening.

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen of DUX4- en DUX4-doelgenen (d.w.z. genen gereguleerd door DUX4) significant hoger tot expressie worden gebracht in urine afgeleide stamcellen van FSHD-patiënten, dus voorafgaand aan differentiatie tot myogene cellen, vergeleken met controles;
- Bepalen of DUX4- en DUX4-doelgenen significant hoger tot expressie komen in uit urine afkomstige epitheelcellen van FSHD-patiënten, vergeleken met controles;
- Bepalen of DUX4- en DUX4-doelgenen significant hoger tot expressie komen in urine-afgeleide cellen na myogene differentiatie van FSHD-patiënten vergeleken

met controles;

- Bepalen of DUX4- en DUX4-doelgenen significant hoger tot expressie komen in huid- en epitheelcellen van de huid van FSHD-patiënten vergeleken met controles;

- Bepalen of DUX4- en DUX4-doelgenen significant hoger tot expressie komen in cellen afkomstig van wangslimvlies van FSHD-patiënten vergeleken met controlepersonen;

- Correleren van DUX4-transcriptieniveaus in cellen die zijn afgeleid van urine, huidbiopten of wangslimvlies ten opzichte van Ricci score en de resultaten van spiertesten

- Correleren van DUX4-transcriptieniveaus in cellen die zijn afgeleid van urine, huidbiopten of wangslimvlies ten opzichte van D4Z4 lengte en zijn methylerings niveaus;

- Correleren van DUX4-transcriptieniveaus in cellen die zijn afgeleid van urine, huidbiopten of wangslimvlies ten opzichte van cytokineniveaus in plasma

- Inzicht verkrijgen van de (epi) genetische regulatie van DUX4 tijdens de (embryonale) ontwikkeling: differentiatie van iPS-cellen naar meso-, endo- en ectodermale cellen of weefselspecifieke cellijnen;

- (single cel) RNA sequencing-analyse op RNA geïsoleerd uit cellen afkomstig van urine, bloed, huidbiopt of wangslimvlies van FSHD-patiënten, en deze resultaten te vergelijken met reeds beschikbare RNA-sequentiegegevens verkregen uit RNA geïsoleerd uit myoblasten of spierbiopten van FSHD-patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) is een erfelijke dystrofische myopathie die wordt gekenmerkt door een progressieve en onomkeerbare spierzwakte. De spierzwakte begint meestal in de spieren van het gelaat, de schouders en de bovenarm. Momenteel is er geen therapie voor FSHD en zijn de behandelingsmogelijkheden beperkt.

FSHD wordt veroorzaakt door een contractie van de D4Z4-repeat (FSHD1), of door mutaties in SMCHD1 of DNMT3B (FSHD2). Beiden resulteren in D4Z4-chromatine-relaxatie wat leidt tot misexpressie van de transcriptiefactor DUX4 in spieren. Vanwege het complexe genetische mechanisme is de genetische diagnostiek omslachtig en momenteel niet geschikt voor de huidige routine technieken, zoals bijvoorbeeld next-generation sequencing. Recente studies tonen aan dat het mogelijk is om epitheel en stamcellen uit midstream urine te isoleren en dat deze cellen, direct of na transdifferentiatie in myogene cellen, kunnen worden gebruikt voor de diagnose van een aantal spierdystrofieën. FSHD is hierbij nog niet getest, maar DUX4-detectie in cellen uit urine kan een aantrekkelijk alternatief zijn voor FSHD-diagnostiek. In onze FSHD-muismodellen hebben wij relatief hoge DUX4-niveaus in de epidermale laag, de epitheelcellen van de huid (waarschijnlijk de keratinocyten) kunnen detecteren. Voorlopige studies suggereren dat dit expressiepatroon dat van de FSHD-patiënten weerspiegelt. Om de diagnose te vereenvoudigen en vanwege de beperkte invasiviteit, stellen we daarom voor om te onderzoeken of epitheel of stamcellen uit urine, wangslimvlies of huidbiopten kunnen worden gebruikt als alternatief voor FSHD-diagnose. Bijkomend voordeel is dat met behulp van DUX4 detectie, zowel de diagnose FSHD bij FSHD1 als FSHD2 patiënten gesteld kan worden.

Naast het dienen van een diagnostisch doel, zal de identificatie van nieuwe stam- of somatische celpopulaties die DUX4 tot expressie brengen (zonder dat zij een duidelijk nadelig effect ondervinden van DUX4 zoals waargenomen in spierweefsel) een nieuwe bron van cellen verschaffen die ons kan helpen het fundamentele pathologische mechanisme van FSHD te begrijpen. Verder kan detectie van DUX4 (en detectie van de doelgenen van DUX4) in elk van deze weefsels ook dienen als een biomarker voor de ernst van de ziekte of als biomarker in aanstaande klinische proeven met geneesmiddelen die gericht zijn op het onderdrukken van DUX4. Naast DUX4 kunnen cytokines dienen als biomarkers voor de ontwikkeling en progressie van FSHD, aangezien een toenemend aantal studies wijst op een rol voor het immuunsysteem bij FSHD-pathogenese. Daarom stellen we ook voor om cytokineniveaus te meten in bloedmonsters van FSHD-patiënten, gezonde personen en patiënten met een niet-gerelateerde neuromusculaire ziekte. Doel: identificeren van nieuwe biomarkers die voor natuurlijk beloop en toekomstige klinische onderzoeken gebruikt kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Momenteel zijn de genetisch testen voor FSHD lastig en niet toegankelijk voor

de huidige routine technologieën, zoals bijvoorbeeld next-generation sequencing. Ook zijn met de huidige testen niet alle FSHD patienten diagnostificeerbaar. Met dit onderzoek zal blijken of epitheel- of stamcellen verkregen uit urine, wangslimvlies of huidbiopten gebruikt kunnen worden als alternatief voor FSHD-diagnose. Dit zal de diagnostiek voor FSHD vereenvoudigen en verbreden, waarbij urine onderzoek patient (cq kind-) vriendelijker is.

Daarnaast zal de identificatie van nieuwe stam- of somatische celpopulaties die het DUX4 gen zonder schijnbaar schadelijk effecten aanmaken zorgen voor een beter begrip van het pathologisch mechanisme van FSHD. Voorts kan detectie van DUX4 en/of cytokines en/of RNA transcripten in elk van deze weefsels dienen als een biomarker voor ziekte ernst en/of als uitkomstmaat dienen in aanstaande klinische studies.

Onderzoeksopzet

Exploratief, case-control observationeel onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

FSHD een onomkeerbare progressieve spierziekte die leidt tot functionele beperkingen. Het genetisch testen is omslachtig en de diagnose van de FSHD-subtypen, FSHD1 en FSHD2, vereist verschillende testmethoden. DUX4-detectie in urine, huidbiopsieën of wangslimvlies bieden aantrekkelijke nieuwe diagnosemethoden. Het genereren van cell modellen, zoals iPS-cellen, zal leiden tot meer inzicht in het ziektemechanisme en zal preklinische therapeutische testen mogelijk maken. Ten slotte is de identificatie van cytokines en/of RNA transcripten die kunnen dienen als biomarkers voor de ontwikkeling en ernst van de ziekte belangrijk voor natuurlijk beloop en toekomstige klinische onderzoeken.

Gezien het lijden van patiënten met FSHD, is de belasting van de deelnemers relatief klein en kan deze studie worden geclassificeerd als een onderzoek met een verwaarloosbaar risico. Een bezoek aan het LUMC Leiden is verplicht. Voor de verzameling van bloed (DNA, RNA en plasma) zullen bloedmonsters worden afgenomen door venapunctie, een procedure met slechts geringe risico's. Op de plaats van injectie kan wat roodheid en zwelling verschijnen en kan het individu malaise ervaren. Voor het verzamelen van urine, zullen de deelnemers worden gevraagd om hun urine te verzamelen in een speciale container. Als deelnemer expliciet toestemming geeft, zal een huidbiopt worden uitgevoerd, die minimaal invasief is en het risico op hematoom en/of lokale hypo-esthesie met zich meebrengt. Deelnemers krijgen de kans om bezwaar te maken tegen het nemen van een biopsie van de huid of het wangslimvlies.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

FSHD patiënten:

- 18 jaar of ouder
- Genetisch bewezen FSHD of;
- Klinische diagnose FSHD en toestemming voor afname genetisch testen om de diagnose te bevestigen;
- 2. Gezonde vrijwilligers
- 18 jaar of ouder;
- 3. Patiënten met een niet-gerelateerde neuromusculaire ziekte
- 18 jaar of ouder
- Bevestigde neuromusculaire aandoening, zoals Inclusion Body Myositis (IBM), Oculaire

Faryngeale Spierdystrofie (OPMD), Myasthenia Gravis (MG) en Lambert Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers: Om in aanmerking te komen voor deelname aan deze studie, mag een gezonde controle geen:

- spier ziekte hebben
- neurologische aandoening hebben
- interfererende urineweg aandoening gehad hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-02-2019
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL63765.058.18

Resultaten