

Longitudinaal onderzoek naar de intra- en interindividuele variabiliteit van LRRK2-eiwit en verwante biomarkers bij gezonde deelnemers.

Gepubliceerd: 22-06-2023 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Primaire doelstelling: - Evalueren van longitudinale intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van PBMC biomarkers in gezonde deelnemers:
o LRRK2 eiwit (pg/mL)
o totaal eiwit (ug/mL)
o pS935 LRRK2/totaal LRRK2 peptide ratio
o pRab10/Rab10...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53216

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Arvinas Biomarker Variabiliteit Studie

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Parkinsonisme, Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arvinas Operations, Inc

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, LRRK2 eiwit, Variabiliteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De eindpunten omvatten totaal LRRK2 eiwit, pS935 LRRK2 eiwit, en pRab10/Rab10 niveaus gemeten in PBMC's.

Secundaire uitkomstmaten

- LRRK2-eiwit in CSF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson (PD) is een veel voorkomende neurodegeneratieve ziekte die ongeveer 1-2% van de personen ≥ 65 jaar treft. Mutaties in het gen voor leucinerijke herhalingskinase 2 (LRRK2) zijn een bewezen risicofactor voor PD, die in verband wordt gebracht met ongeveer 5% van de gevallen van familiale PD en 1-2% van de gevallen van sporadische PD. Hoewel de exacte pathofysiologische mechanismen niet volledig bekend zijn, veroorzaken de geassocieerde mutaties een toename in LRRK2-kinaseactiviteit, wat leidt tot lysosomale disfunctie. Er wordt verondersteld dat lysosomale disfunctie een belangrijk mechanisme kan zijn voor accumulatie van intracellulaire eiwitten zoals alfa-synucleïne, wat een kenmerk is van de pathofysiologie van PD. In de afgelopen jaren hebben verschillende onderzoeken zich gericht op het remmen van LRRK2 kinase als een mogelijke ziekteverbeterende therapie voor PD door het herstellen van de lysosomale functie. Als alternatief zijn er genetische gegevens van mensen beschikbaar. Als alternatief suggereren menselijke genetische gegevens en resultaten van preklinische studies dat het verminderen van LRRK2-eiwit in de hersenen een effectieve aanpak kan zijn voor de behandeling van PD. Een niet-coderende variant binnen de LRRK2 locus, SNP rs76904798, verhoogt de expressie van LRRK2 in microglia en is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PD; het beschermende LRRK2 haplotype, N551K-R1398H-K1423K, is geassocieerd met verlaagde LRRK2 niveaus; vermindering van LRRK2 in de hersenen is beschermend in muismodellen van PD.

Om het effect van deze nieuwe therapeutische interventies gericht op het verlagen van LRRK2 eiwitniveaus te kwantificeren, is het noodzakelijk om methoden te kwalificeren die het mogelijk maken om het totale LRRK2 eiwit,

gefosforyleerd LRRK2 en substraten van LRRK2 te meten. Deze laatste omvatten een groep van Rab guanosine trifosfaten (GTPases) die intracellulair transport regelen. Een van de GTPases die in deze studie onderzocht zal worden is Rab10, dat gefosforyleerd wordt door LRRK2 en mogelijk een belangrijke marker is voor de downregulatie van LRRK2.

Deze observationele studie is ontworpen om de longitudinale variabiliteit van LRRK2 biomarkers te evalueren in monsters die over een periode van 2 weken zijn verzameld om de ontwikkeling van nieuwe therapeutische interventies te ondersteunen. Inzicht in de longitudinale variabiliteit van deze biomarkers over een periode van 2 weken is essentieel voor de evaluatie van nieuwe LRRK2 therapeutica met een duurzame farmacodynamische respons. Deze studie zal de variabiliteit in gezonde deelnemers van LRRK2 en pS935 LRRK2 eiwitniveaus en fosforyleringsniveaus van het LRRK2 substraat Rab10 van dag tot dag, binnen de dag en tussen individuen beoordelen. Daarnaast tonen preklinische gegevens aan dat CSF LRRK2 gebruikt kan worden als surrogaat biomarker voor het monitoren van LRRK2 reducties in hersenweefsel. Daarom zullen LRRK2 eiwitniveaus gemeten worden op twee tijdstippen die 24 uur uit elkaar liggen om de longitudinale variabiliteit te evalueren en om de correlatie tussen LRRK2 niveaus in de liquor en perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC)/bloed te onderzoeken. CSF zal worden verzameld voor metingen in 3 verschillende assays en om de stabiliteit van LRRK2 in CSF in de loop van de tijd te onderzoeken en om de robuustheid van de test van CSF in een klinische onderzoeksomgeving te bevestigen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Evalueren van longitudinale intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van PBMC biomarkers in gezonde deelnemers:
 - o LRRK2 eiwit (pg/mL)
 - o totaal eiwit (ug/mL)
 - o pS935 LRRK2/totaal LRRK2 peptide ratio
 - o pRab10/Rab10 peptide ratio

Secundair doel

- Evalueren van longitudinale intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van CSF LRRK2 en correlatie van LRRK2 metingen in 3 verschillende assays in gezonde deelnemers:
 - o LRRK2 eiwit (pg/mL) zoals gemeten door SISCAPA assay
 - o LRRK2 eiwit (pg/mL) zoals gemeten door mid-domain SIMOA assay
 - o LRRK2-eiwit (pg/mL) zoals gemeten met de N-terminale SIMOA-test.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, single-centre, methodologisch biomarkeronderzoek bij gezonde deelnemers. Randomisatie is niet van toepassing. Zie deel 3 van het

klinisch protocol voor meer toelichting.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een niet-interventionele biomarker studie. Er zal geen onderzoeksgeneesmiddel worden toegediend. De biomarkers zullen worden afgenomen via bloedafname en CSF afname. Alle afname vindt plaats in een ultramoderne klinische onderzoekseenheid en staat onder medisch toezicht van gekwalificeerd medisch personeel. De bloed- en CSF-afname worden beschouwd als procedures met een laag risico en de belasting voor de deelnemers in verband met de onderzoeksprocedures wordt tot een minimum beperkt.

Contactpersonen

Publiek

Arvinas Operations, Inc

5 science Park 395 Winchester Avenue
New Haven CT 06511
US

Wetenschappelijk

Arvinas Operations, Inc

5 science Park 395 Winchester Avenue
New Haven CT 06511
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 18 - 70 jaar bij de screening (inclusief).
2. BMI in de range van 18 - 30 kg/m², inclusief bij screening en met een minimum gewicht van 50 kg.
3. In staat om de studieprocedures in het Nederlands voldoende te spreken, te lezen en te begrijpen om alle studiebeoordelingen te kunnen voltooien.
4. Moet de schriftelijke geïnformeerde toestemming begrijpen en geven voorafgaand aan de start van protocol-specifieke procedures.
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een vorm van geboortebeperring gebruiken (bv. orale anticonceptie, condoomgebruik, IUD, onthouding van heteroseksuele gemeenschap) tijdens het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling de uitvoering van het onderzoek zou kunnen verstoren, of die naar de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de deelnemer zou vormen (na een gedetailleerde anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG)). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker oordeelt dat ze geen klinische relevantie hebben.
5. Abnormale bevindingen in het ECG in rust bij screening gedefinieerd als:
 - QTcF langer dan 450 of korter dan 350 msec voor mannen en QTcF langer dan 470 of korter dan 360 msec voor vrouwen
 - opvallende bradycardie (HR onder 40 spm) of tachycardie (HR boven 100 spm) in rust
 - Andere abnormale bevindingen in het ECG in rust zoals bepaald door de onderzoeker
8. Gebruik van geneesmiddelen (op recept of vrij verkrijgbaar [OTC], inclusief kruidengeneesmiddelen) binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste bloedafname op dag 1, of korter dan 5 halfwaardetijden (wat het langste duurt), met uitzondering van anticonceptie, paracetamol (maximaal 4 g/dag) en ibuprofen (maximaal 1 g/dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden hiervoor duidelijk wordt gedocumenteerd door de onderzoeker.

18. Voor CSF bemonstering, een van de onderstaande criteria:

- Voorgeschiedenis van klinisch significante overgevoeligheid voor lokale anesthetica die kunnen worden gebruikt voor LP (bijv. lidocaïne).
- Criteria die een LP uitsluiten, zoals een lokale infectie op de plaats van de LP, minder dan $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ trombocytenaantal bij screening of klinisch significante stollingsafwijking of significante actieve bloeding, of behandeling met een anticoagulans of behandeling met meer dan 2 antiplateletmiddelen.
- Voorgeschiedenis van klinisch significante rugpathologie en/of rugletsel (bijv. degeneratieve ziekte, misvorming van de wervelkolom of spinale chirurgie) die predisponeren voor complicaties of technische problemen met LP.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-07-2023

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NL84388.056.23