

Natuurlijk beloop en biomarker identificatie bij spinocerebellaire ataxie type 1

Gepubliceerd: 04-03-2020 Laatste bijgewerkt: 31-08-2024

Primaire doelstelling- Identificatie van (een gecombineerde set van) klinische en niet-klinische biomarkers die het meest gevoelig zijn voor ziekteprogressie in Nederlandse SCA1-mutatiedragers. Secundaire doelstellingen:- Kwantificeren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55272

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SCA1

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

ataxie, problemen met coördinatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW, Redenlab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ataxie, Biomarker ontdekking, Natuurlijk beloop studie, SCA1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ziekteprogressie op basis van gevalideerde klinische schalen en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten die de relevante merken van SCA1 vastleggen.

Secundaire uitkomstmaten

Potentieel nieuwe biomarkers voor ziekteprogressie in SCA1-mutatiedragers:

- Kenmerken ontleend aan geautomatiseerde spraakanalyse;
- Structurele MRI- en MR-spectroscopieparameters;
- Ziekte-eiwit ataxine-1 in hersenvocht, met een nog te ontwikkelen ataxine-1-assay met behulp van TR-FRET, zoals reeds beschreven voor ataxine-3;
- Totale tau, NFL en GFAP in hersenvocht, traanvocht en / of bloed.
- Kenmerken ontleend aan loop/balansprestatie analyse door middel van opal-sensoren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) is een zeldzame, autosomaal dominante neurodegeneratieve ziekte, die het cerebellum en daaraan verbonden hersengebieden beïnvloedt. De oorzaak van SCA1 is een uitgebreide polyglutamine-herhaling in het ataxine-1-eiwit, die een doelwit vormt voor de ontwikkeling van therapie. Eerdere studies toonden aan dat een downregulatie van het mutante ataxine-1 gen, het gedrag en hersenpathologie in SCA1-muismodellen kan verbeteren.

Momenteel worden patiënten alleen symptomatisch behandeld, wat vaak niet effectief is tegen progressief verlies van mobiliteit en onafhankelijkheid en een vroege dood. Er zijn hoge verwachtingen van de ontwikkeling van een gentherapie die ziekteprogressie kan stoppen of terugdraaien, en zoals patiënten zeggen; "Er is eindelijk hoop op een behandeling". Ter voorbereiding op de ontwikkeling van een dergelijke therapie zijn inzichten in het natuurlijke beloop van de ziekte en gevalideerde biomarkers noodzakelijk. Omdat vermoed wordt dat er bij het begin van ataxie al sprake is van onomkeerbare hersenschade, vormen preklinische mutatie dragers en licht getroffen patiënten een geschikte doelpopulatie voor toekomstig interventie onderzoek. Hoewel gevalideerde klinische uitkomstmaten voor ataxie zijn ontwikkeld, is de dynamiek hiervan en hun gevoeligheid voor verandering in de Nederlandse SCA1-populatie onbekend. Er is ook een gebrek aan biomarkers voor SCA1, terwijl de beschikbaarheid van gevalideerde biomarkers een essentiële voorwaarde is voor interventiestudies bij zeldzame aandoeningen, in het bijzonder van interventies die zich richten op moleculaire mechanismen van SCA1 en gericht zijn op het wijzigen van het ziekteverloop in plaats van het tijdelijk verbeteren van de symptomen van ataxie. Daarom zal de ontwikkeling en validatie van innovatieve biomarkers voor de ziekte een belangrijk aandachtspunt van dit project zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Identificatie van (een gecombineerde set van) klinische en niet-klinische biomarkers die het meest gevoelig zijn voor ziekteprogressie in Nederlandse SCA1-mutatie dragers.

Secundaire doelstellingen:

- Kwantificeren van de jaarlijkse verandering in relevante klinische schalen en door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten bij Nederlandse SCA1-patiënten.
- Vaststellen van het nut van geautomatiseerde spraakanalyse als een surrogaat-marker voor ziekteprogressie in SCA1.
- Vaststellen van het nut van structurele MRI- en MR-spectroscopiemetingen als surrogaat-marker voor ziekteprogressie in SCA1.
- Ontwikkelen en vaststellen van het nut van biochemische ziekte- en progressie-markers in SCA1.
- Vaststellen van het nut van sensormetingen van lopen en balans als surrogaat-marker voor ziekteprogressie in SCA1.
- Genereren van een natuurhistorische dataset van klinische parameters, MRI, spraak en biochemische biomarkermetingen in SCA1 die kunnen worden benut voor verder onderzoek naar SCA1.
- Om de voorspellende waarde van vroege biomarker veranderingen op lange termijn klinische uitkomstmaten te onderzoeken

Onderzoeksofzet

Dit prospectieve cohortonderzoek zal het natuurlijke beloop van Nederlandse SCA1-patiënten gedurende 2 (optioneel 4) jaar vastleggen. We zullen 50 SCA1-patiënten (40 symptomatische en 10 preklinische) en 20 gematchte controles includeren. Alle deelnemers aan de studie ondergaan gedetailleerde jaarlijkse metingen bij inclusie, na 1 jaar en na 2 jaar, en een optioneel studiebezoek na 4 jaar (duur 1.5 uur).

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers bezoeken het studiecentrum eenmaal per jaar, gedurende twee opeenvolgende jaren. Deze drie bezoeken omvatten een klinische onderzoek, inclusief gevalideerde ataxia-schalen en testen om de cognitieve functie, stemming, activiteiten van het dagelijks leven, loop/balansprestatie en kwaliteit van leven te beoordelen. MRI-scans (duurt ongeveer 45 minuten) en bloedmonsters worden tevens bij elk bezoek afgenomen. Patiënten zullen worden gevraagd om tweemaal een lumbaal punctie te ondergaan (baseline en na 1 jaar, optioneel onderdeel), om hersenvocht te verkrijgen. Controles ondergaan een vergelijkbaar protocol, met klinisch onderzoek, MRI-scan en bloedafname, maar zonder de lumbaalpunctie. Na 4 jaar volgt nog een extra studiebezoek voor beoordeling van klinische en patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (duur 1.5 uur)

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525GC
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525GC
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)

- U ouder bent dan 16 jaar, en zelf toestemming kunt geven over de deelname aan het onderzoek.
- Er een SCA1-mutatie is aangetoond (alleen voor patiënten cohort).
- Het toestemmingsformulier door U getekend is.

U kunt niet deelnemen aan dit onderzoek als u:

- Andere neurologische aandoeningen in uw ziektegeschiedenis heeft, bijvoorbeeld een herseninfarct.
- Epilepsie heeft.
- Een angst heeft voor kleine ruimtes.
- Er zich metalen voorwerpen in uw lichaam bevinden (bijvoorbeeld platen, schroeven, vaatclips, prothesen etc.).
- Er zich elektronische apparatuur in uw lichaam bevindt (bijvoorbeeld een insulinepomp of een pacemaker).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- Voorgeschiedenis van een neurologische aandoening of een andere ziekte die het looppatroon aanzienlijk beïnvloedt;
- Algemene contra-indicaties voor MRI.

Voor de deelnemers die instemmen met een ruggenprik gelden de volgende aanvullende exclusie criteria, welke voor de ruggenprik nogmaals gecontroleerd zullen worden:

- Overgevoelig bent voor lidocaïne (middel voor verdoving van de huid).
- Bekend bent met een ruggenmerg- of wervelkolomaandoening.

- Bloedverdunners gebruikt of een stollingsstoornis heeft.
- Klinisch (of eerder MRI) bewijs van structurele cerebrale afwijkingen die niet compatibel zijn met de uitvoering van een LP, waaronder maligniteiten, abces of obstructieve hydrocefalie.
- Een andere hersenaandoening hebt naast de SCA1.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-09-2020
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2024
Soort:	Amendement
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	NL71445.091.19