

"Metabolomics van lysosomale organellen geïsoleerd uit vers perifeer bloed van CLN3-patiënten en gezonde controles en/of alleldragers.*Een proof of principle onderzoek.

Gepubliceerd: 30-01-2024 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

We willen de componenten definiëren die kritisch zijn voor lysosomale homeostase en die aangetast zijn bij CLN3 ziekte. Daartoe zullen we multi-omics analyse uitvoeren van lysosomen geïsoleerd uit verse perifere witte bloed mononucleaire cellen (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56485

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Metabolomics van lysosomen uit PMBCs van CLN3 patiënten en controles. PoC.

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

ziekte van Batten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: De stichting BeatBatten!

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLN3, lysosoom, metabolomics, PBMC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste studie-uitkomstparameter zal zijn om te bepalen of er significante verschillen in -omics signatures kunnen worden gedetecteerd tussen patiëntenmonsters en controles. Zo niet, dan wordt de studie beëindigd

Secundaire uitkomstmaten

De verworven kennis over de mate waarin de biomarker voorkomt in PBMCs zal, indien de uitkomsten zijn zoals verwacht, in de toekomst gebruikt worden om te onderzoeken of potentiële therapieën werkelijk effectief zijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CLN3 mutaties zijn de meest voorkomende oorzaak van Juveniele Neuronale Ceroïde Lipofuscinose (JNCL) en kinderdementie in de westerse wereld. Het CLN3 gen codeert voor een lysosomaal transmembraan eiwit waarvan de structuur en functie nog volledig opgehelderd moet worden. Samen met lysosomale enzymen zijn lysosomale membraaneiwwitten essentieel voor de afbraak van eiwitten, lipiden, oligosacchariden en nucleïnezuren, en de recycling en heraanvoer van bouwstenen aan de cel. De niet-enzymatische functies van deze lysosomale transmembraaneiwwitten lopen sterk uiteen en omvatten onder meer ionenkanalen (om de lysosomale ionenhomeostase in stand te houden, de lysosomale membraanspanning te regelen en de lumenale zure pH te handhaven), transporters van voedingsstoffen voor onder meer aminozuren en lipiden, eiwitten die dienen als bindmiddel voor inter-organellaire communicatie en eiwitten die een rol spelen bij het transport en/of de vesiculaire fusie. Tot op heden zijn er geen

behandelingsmogelijkheden voor JNCL(ook, de ziekte van Batten), en is er een grote behoefte om de CLN3-functie en de onderliggende ziektemechanismen te begrijpen. Wij menen dat deze kunnen worden ontrafeld door de analyse van het ziektespecifieke lysosomale metabool, proteoom en lipidoom. Perifere witte bloedmononucleaire cellen (PBMC's) van patiënten vormen een bron van cellen die kunnen worden verzameld met de minste belasting voor de patiënten, en PBMC's van CLN3-patiënten zouden van vitaal belang kunnen blijken voor het ontwikkelen van biomarkers en/ of als controle op mogelijk nieuwe behandelingsstrategieën.

Doel van het onderzoek

We willen de componenten definiëren die kritisch zijn voor lysosomale homeostase en die aangetast zijn bij CLN3 ziekte. Daartoe zullen we multi-omics analyse uitvoeren van lysosomen geïsoleerd uit verse perifere witte bloed mononucleaire cellen (PBMCs) van patiënten met juveniele CLN3 ziekte. We zullen 1) lysosomale eiwitten, 2) lysosomale metabolieten en 3) lysosomale lipiden kwantificeren, in vergelijking met controles. We zullen de resultaten ook vergelijken met die welke reeds verkregen werden met de lysolP-methodologie in menselijke CLN3-celmodellen en weefsels uit diermodel, waaronder hersenen van een CLN3-deficiënt muismodel

Onderzoekopzet

Deze studie is een pilot studie en is essentieel om de vraag te beantwoorden of we onze multi-omics methode kunnen toepassen met behulp van patiënt PBMC's om een fundamenteel begrip te krijgen van de processen die plaatsvinden in de lysosomen van CLN3-patiënten

Inschatting van belasting en risico

De voorgestelde studie met CLN3-patiënten is een pilotstudie. Het totale aantal deelnemers wordt bepaald door bevestigde toestemming, beschikbaarheid en aantal potentiële deelnemers, en haalbaarheid wat betreft het organiseren van bezoeken. Idealiter zullen wij proberen binnen een kort tijdsbestek meerdere patiënten in te plannen. Wij schatten dat er 10 deelnemers met de ziekte van Batten nodig zijn, gegeven de variabiliteit binnen de ziekte. Daarnaast vragen wij om relevante demografische, genetische en klinische gegevens die beschikbaar moeten zijn in de medische dossiers van de deelnemers (leeftijd, geslacht, diagnose, genetische diagnose, klinische presentatie en regelmatige medicatie). Er is geen onmiddellijk voordeel voor de deelnemers maar individuele resultaten worden op verzoek wel teruggekoppeld. Wij zullen eveneens een samenvattende verklaring van significante bevindingen verstrekken.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 5
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 5
Utrecht 3584 EA
NL

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om voor deelname aan dit onderzoek in aanmerking te komen, moet een proefpersoon aan alle onderstaande criteria voldoen. 1. Genetisch bevestigde diagnose van CLN3. 2. Ouders of nabestaanden moeten geïnformeerde toestemming geven voor deelname aan dit onderzoek. 3. Een onafhankelijk arts moet vooraf bevestigen dat de deelnemers in goede fysieke gezondheid verkeren om bloed te

doneren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

Patiënten waarvan de lichamelijke en/of geestelijke toestand zodanig is, dat een bloeddonatie van 15-20 ml naar het oordeel van de behandelend arts niet kan worden verricht.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2024
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-01-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL84813.041.23