

Biomarkers in dragers van intermediaire allelen, patiënten met de ziekte van Huntington, en patiënten met de vroege vorm van de ziekte van Huntington.

Gepubliceerd: 20-03-2024 Laatste bijgewerkt: 18-11-2024

Primaire doel: Het identificeren van biomarkers in lichaamsvloeistoffen en radiologische metingen, in dragers van intermediaire allelen (IA), patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH, en patiënten met de vroege vorm van de ZvH, en die te linken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56656

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Jacht op biomarkers

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ziekte van Huntington

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: NWO, Hersenstichting; en VICO Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Intermediaire allelen, Vroege vorm van de ziekte van Huntington, Ziekte van Huntington

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De voornaamste parameters zijn de baseline waardes en jaarlijkse metingen van de biomarkers in bloed, hersenvocht en MRI beelden, in combinatie met de baseline waardes en jaarlijkse metingen in klinische uitkomstmaten, in de vier groepen: dragers van IA, patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH, patiënten met de vroege vorm van de ZvH, en gezonde controles. Een vergelijking van baseline waardes en de verandering over tijd van biomarkers en klinische uitkomstmaten van patiënten met de vroege vorm van de ZvH en de volwassenen vorm, de vroege vorm van de ZvH en gezonde controles, en van IA dragers en patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH en gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

Het fenotype van dragers van IA: baseline waarden en veranderingen over tijd in biomarkers en klinische uitkomstmaten van dragers van IA, en de vergelijking met leeftijd-gematchte controles.

Het verkrijgen van PBMCs uit bloed, die zullen worden geherprogrammeerd tot iPSCs, om hiermee patiënt-specifieke ziektemodellen te maken, van dragers van IA, patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH, en patiënten met de vroege vorm van de ZvH.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Huntington (ZvH) is een zeldzame, autosomaal dominante erfelijke, progressieve neurodegeneratieve ziekte, die wordt veroorzaakt door een pathologische expansie van de cytosine-adenine-guanine (CAG) herhaling (zogenaamde repeat) in het Huntingtine (HTT) gen op chromosoom 4. Een CAG repeat lengte van 40 of meer is altijd geassocieerd met de ZvH. Allelen met een CAG repeat lengte tussen 27-35, worden Intermediaire Allelen (IA) genoemd. CAG repeat lengtes onder de 35 worden niet gezien als geassocieerd met de ZvH. Er zijn echter casusrapporten die het tegendeel beweren, hoewel er een gebrek is aan overtuigend biologisch bewijs, en geen follow-up data over dragers van IA met symptomen die passen bij de ZvH. Aan de andere kant van het spectrum, zijn de patiënten met een lange CAG repeat lengte. Deze patiënten krijgen vaak op vroege leeftijd al klachten van de ZvH, waaronder ook de juveniele vorm van de ZvH. Patiënten met de vroege vorm van de ZvH, inclusief patiënten met de juveniele vorm, hebben vaak een significant anders klinisch fenotype in vergelijking met patiënten met de reguliere ZvH. Draggers van IA en patiënten met de vroege vorm van de ZvH worden vaak over het hoofd gezien, aangezien beide groepen extreme uitersten zijn in het ZvH spectrum.

Dit project is onderdeel van het *CureQ: Predict, Delay & Cure polyglutamine(Q) caused Neurodegeneration* consortium. Het hoofddoel van CureQ is om het begin en de progressie van de ZvH en spinocerebellaire ataxie beter te voorspellen, en polyQ-gerichte therapieën mogelijk te maken. In deze studie zullen we een nationaal, longitudinaal, klinisch cohort opbouwen van IA-dragers, patiënten met de vroege vorm, en patiënten met de reguliere ZvH, voor onderzoek naar fenotypering en biomarkers. Het verkrijgen van meer inzicht in biomarkers die geassocieerd zijn met ziekteprocessen, zal klinici helpen om de het begin van de ziekte en de voortgang van de ziekte zo vroeg en zo precies mogelijk te definiëren. We zullen longitudinale data verzamelen over meerdere veelbelovende biomarkers in bloed en in hersenvocht. De twee groepen aan de uitersten van het ZvH spectrum (IA-dragers en de vroege vorm van de ZvH) zullen worden vergeleken met de groep met de reguliere vorm van de ZvH, en een gezonde controlegroep. Het CureQ consortium doet onderzoek naar ziektemechanismen met behulp van cellulaire modellen gebaseerd op induced pluripotent stemcells (iPSCs), die zullen worden gegenereerd uit peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) van patiënten. Deze ziektemodellen zullen inzicht geven in ziekteprocessen en kunnen daarom bijdragen aan de ontdekking van nieuwe klinisch relevante biomarkers, en nieuwe behandelstrategieën. Het gebruik van deze van patiënten afkomstige iPSCs die tot neuronen en gliacellen worden gedifferentieerd, is de enige manier om betrouwbare ziektemodellen voor de ZvH te maken, aangezien bestaande diermodellen niet representatief zijn vanwege hun hoge CAG repeat lengte. Het ontwikkelen van deze ziektemodellen op basis van iPSCs zal daarmee

ook de behoefte aan dierproeven verminderen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het identificeren van biomarkers in lichaamsvloeistoffen en radiologische metingen, in dragers van intermediaire allelen (IA), patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH, en patiënten met de vroege vorm van de ZvH, en die te linken zijn aan klinische uitkomstmaten. We streven er naar om longitudinale veranderingen in deze biomarkers te linken aan ziekteprogressie. In aanvulling daarop, gaan we de twee extreme groepen, dragers van IA en patiënten met de vroege vorm van de ZvH, vergelijken met patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH (die reguliere kenmerken van de ZvH hebben), en een gezonde controlegroep.

Secundaire doelen:

- Het fenotyperen van dragers van IA, en het bepalen van de potentiële aanwezigheid van ziekteprocessen van de ZvH in deze dragers. Dit doen we door biomarkers en klinische uitkomstmaten te meten over een periode van 2 jaar, en deze data te vergelijken met data van patiënten met de volwassenen vorm van de ZvH, en leeftijds-gematchte controle groepen.
- Het verkrijgen van PBMCs die kunnen worden geherprogrammeerd tot iPSCs, en verder kunnen worden gedifferentieerd tot relevante cellen (o.a. neuronen, gliacellen) en weefsels (o.a. brain organoids), voor cellulaire fenotypering. PBMCs worden geïsoleerd uit bloed van IA-dragers, patiënten met de vroege vorm van de ZvH, en patiënten met de reguliere vorm van de ZvH.

Onderzoeksopzet

Een 3 jarige prospectieve cohort studie zonder interventie. De jaarlijkse metingen bestaan uit biomarker analyses in bloed en hersenvocht monsters, evenals Magnetic Resonance Imaging (MRI) beelden. Proefpersonen zullen ook een nauwkeurige klinische beoordeling ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een niet-therapeutisch groepsgerelateerd onderzoek. Er is geen direct voordeel voor de deelnemers. Patiënten kunnen baat hebben bij een verbeterd begrip van de pathofysiologie van de ZvH en de mogelijke ontdekking van klinisch relevante biomarkers voor de ZvH. Daarnaast hebben IA dragers potentieel voordeel bij het verkrijgen van een beter begrip van het klinische fenotype, en een duidelijkere prognose. Bovendien zijn de potentiële risico's van deze studie zeer beperkt. De voor dit onderzoek voorgestelde methoden zijn minimaal belastend en hebben lage risico's. Alleen de lumbaalpunctie en de venapunctie zijn invasief, zij het minimaal. Bovendien zijn dit de beste en enige methoden om de ziekteprogressie bij ZvH-patiënten nauwkeurig te

beoordelen. De data die in dit onderzoek worden verzameld zijn van groot belang om toekomstig onderzoek naar therapeutische behandelingen mogelijk te maken.

Deze studie bestaat uit drie meetmomenten per deelnemer, een baseline, en twee follow-up momenten (na één en na twee jaar). Een meetmoment bestaat uit: een klinische beoordeling, 3T MRI scan, lumbaalpunctie, en venapunctie. De 3T MRI-scan wordt veel gebruikt in klinische omgevingen en heeft geen gevolgen voor de gezondheid van deelnemers. Wanneer een lumbaalpunctie wordt uitgevoerd door een ervaren team en na zorgvuldige afweging van eventuele contra-indicaties, is het een minimale belasting voor de deelnemer. Contra-indicaties voor zowel MRI als lumbaalpunctie worden nauwkeurig per proefpersoon gecontroleerd. De potentiële risico's van deze studie zijn minimaal, en er zullen voorzorgsmaatregelen worden genomen om ze verder te minimaliseren.

De MRI, bloedprikken, lumbaalpunctie, en neuropsychologische testen zijn geen standaard onderdeel van de behandeling voor de ziekte van Huntington. Afhankelijk van de zorgvraag kunnen er wel MRI, bloedprikken, lumbaalpunctie of neuropsychologische testen worden toegepast als onderdeel van de behandeling. Er is geen curatieve behandeling voor de ziekte van Huntington, dus de enige vorm van behandeling die de patiënten hebben is symptoombestrijding. Vele Huntington patiënten werken echter al mee aan wetenschappelijke onderzoeken zoals Enroll-HD, waar de neuropsychologische testen en het bloedprikken standaard worden uitgevoerd. Voor deze patiënten zullen deze handelingen dus geen extra belasting zijn.

Deze studie kan mogelijk ook wilsonbekwame deelnemers includeren. De EoHD groep is de enige groep die potentieel wilsonbekwame deelnemers zal includeren. Het is belangrijk om EoHD-patiënten te includeren in onderzoek, omdat deze patiënten een significant ander klinisch fenotype hebben dan reguliere ZvH-patiënten. Hierdoor zijn de resultaten van onderzoeken uitgevoerd met reguliere ZvH-patiënten slechts in zeer beperkte mate vertaalbaar naar EoHD-patiënten. Bovendien zijn de potentiële risico's van dit onderzoek zeer beperkt, zoals hierboven beschreven. Een MRI wordt veel gebruikt in klinische omgevingen en is niet-invasief. Een venapunctie kan als pijnlijk worden ervaren, maar kent zeer minimale risico's. Een lumbaalpunctie is een minimale belasting als deze wordt uitgevoerd door een ervaren team en na zorgvuldige afweging van eventuele contra-indicaties. De procedure zelf duurt slechts 5 minuten en brengt minimale risico's met zich mee. Er is gekozen om de lumbaalpunctie optioneel te maken voor wilsonbekwame patiënten, omdat deze mensen potentieel een minder goed begrip hebben van wat er precies gebeurt bij zo'n behandeling. De lumbaalpunctie is lichamelijk een minimaal belastende ingreep wanneer deze deskundig wordt uitgevoerd. Echter kan het voor deze groep patiënten mentaal zwaarder vallen dan voor volwassen, wilsbekwame patiënten, vanwege gebrek aan inzicht in de situatie. Hierdoor kan de procedure als erg spannend worden ervaren. Wij willen ook graag wilsonbekwame patiënten includeren in deze studie die liever afzien van de ruggenprik, omdat we begrip

hebben voor de verhoogde hoeveelheid stress die deze procedure met zich mee zou kunnen brengen voor deze groep patiënten. Omdat deze groep patiënten schaars is, en we ons niet kunnen veroorloven om deze patiënten te verliezen voor de andere modaliteiten (bloed en MRI).

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene inclusie criteria:

- Is in staat om naar het MaastrichtUMC+ of het LUMC te komen voor de plaatselijke bezoeken;
- Geschreven informed consent moet verkregen worden van de proefpersoon en/of wettelijke vertegenwoordiger.

Inclusie criteria voor dragers van Intermediaire Allelen:

- Een CAG herhaling van 27 - 35;
- Leeftijd van 40 jaar of ouder.

Inclusie criteria voor patiënten met de ziekte van Huntington die op volwassen leeftijd ziek zijn geworden:

- Een CAG herhaling van 40 - 45;
- Begin van de ziekte op een leeftijd van ≥ 40 jaar;
- Leeftijd van 40 jaar of ouder.

Inclusie criteria voor patiënten met de ziekte van Huntington die op vroege leeftijd ziek zijn geworden:

- Een CAG herhaling van ≥ 40 ;
- Begin van de ziekte op een leeftijd van ≤ 30 jaar;
- Leeftijd van 16-30 jaar.

Inclusie criteria voor gezonde proefpersonen:

- Geen ziekte van Huntington diagnose, het liefst met een bekende CAG repeat van < 27 ;
- Leeftijd van 16 jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van experimentele medicijnen of deelname aan een klinische trial, tijdens de studie periode en/of binnen 6 maanden voor het eerste bezoek;
- Voorgaand gebruik van Tominersen (antisense oligonucleotide investigational drug);
- Huidige intoxicatie, drugs- of alcoholmisbruik of afhankelijkheid;
- Zwangerschap;
- Ernstige chorea die, naar mening van de onderzoeker, er voor zorgen dat de proefpersoon niet deel kan nemen aan een MRI scan en/of lumbaalpunctie;
- Algemene contra-indicaties voor MRI scans;
- Voor proefpersonen die overwegen om toestemming te geven voor een lumbaalpunctie gelden algemene contra-indicaties voor lumbaalpuncties.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	19-09-2024
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL84718.068.23