

TET2 Expressie bij Kinderen met Pulmonale Arteriële Hypertensie

Gepubliceerd: 18-03-2025 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Wij willen vaststellen of pediatrische PAH-patiënten verhoogde plasmaconcentraties van IL-1 β ; en IL-18 hebben vergeleken met de controle groep, evenals verhoogde caspase-1 cleavage en verhoogde mRNA-expressie van NLRP3, IL-1 β ; en IL-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57396

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TET2-PAH

Aandoening

- Longvaataandoeningen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk in de longen, Pulmonale Hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Stichting Vrienden Beatrix Kinderziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Inflammatie, PAH, TET2 expressie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om vast te stellen of mRNA expressie van TET2 in perifere bloedmononucleaire cellen verlaagd is en of de niveaus van IL-1 β en IL-18 verhoogd zijn in het serum bij pediatrische PAH-patiënten in tegenstelling tot leeftijds- en geslachts- gemaakte controle personen.

Secundaire uitkomstmaten

- Onderzoeken of TET2-expressie in PBMCs samenhangt met markers die de ziekte-ernst weergeven en gebruikt worden in de kliniek tijdens standaard controle afspraken bij pediatrische PAH-patiënten. De huidige klinische markers omvatten:
 - Serum N-terminaal prohormoon van hersennatriuretisch peptide (NT-pro-BNP), een marker voor dilatatie van de rechterventrikel.
 - WHO functionele klasse, een 4-puntsschaal waarbij alle patiënten door de arts een ernstklasse krijgen toegewezen.
 - Tricuspidale annulaire plane systolische excursie (TAPSE), gemeten via echocardiografie en beschouwd als de gouden standaard voor de beoordeling van de rechterventrikelfunctie.
- Onderzoeken of het serum niveau van IL-1 β samenhangt met NT-pro-BNP, WHO functionele klasse en TAPSE bij patiënten met pediatrische PAH.
- Onderzoeken of het serum niveau van IL-18 samenhangt met NT-pro-BNP, WHO functionele klasse en TAPSE bij patiënten met pediatrische PAH.

- Onderzoeken of de serum niveaus van IL-1 β - en IL-18- negatief correleren met TET2-expressie in PBMCs bij patiënten met pediatrische PAH.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een zeldzame ernstige arteriopathie van de longen met een slechte prognose door ontwikkeling van rechter hartfalen. PAH kan zowel bij kinderen (pediatrische PAH) als volwassenen voorkomen. Wanneer PAH wordt gediagnosticeerd, kan de behandeling met pulmonale vasodilatoren de prognose verbeteren, maar de ziekte kan niet worden genezen, waardoor hart- en longtransplantatie als uiteindelijke behandeloptie overblijft. Daarom is het cruciaal om nieuwe behandelstrategieën voor PAH te ontwikkelen.

PAH is een inflammatoire vasculopathie, waarbij interleukin (IL)-1 β een cruciale rol speelt in het ontstekingsproces. De secretie van IL-1 β en IL-18 wordt gereguleerd door inflammasomen. Hoewel verhoogde serum niveaus van IL-1 β en IL-18 bij volwassen PAH-patiënten duiden op inflammasoom activatie, blijft het onduidelijk of het inflammasoom geactiveerd is bij pediatrische PAH. Onze bevindingen in een rattenmodel van pediatrische PAH hebben aangetoond dat specifiek het NLRP3-inflammasoom geactiveerd is tijdens PAH en dat de inhibitie ervan PAH verbetert. Wij onderzoeken nu of het NLRP3-inflammasoom geactiveerd is in pediatrische PAH en of dit mogelijk een doel vormt voor nieuwe therapeutische behandelingen. Daarnaast streven we ernaar biomarkers voor inflammasoomactivatie bij pediatrische PAH te identificeren. Recent onderzoek bij volwassen PAH suggereert dat een lage expressie van ten elfen translocatie 2 (TET2) in perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC's) een mogelijke biomarker is voor ontstekingsgerelateerde PAH. In dit onderzoek willen we nagaan of deze bevinding ook van toepassing is op pediatrische PAH.

Doel van het onderzoek

Wij willen vaststellen of pediatrische PAH-patiënten verhoogde plasmaconcentraties van IL-1 β en IL-18 hebben vergeleken met de controle groep, evenals verhoogde caspase-1 cleavage en verhoogde mRNA-expressie van NLRP3, IL-1 β en IL-18 in PBMC's, wat duidt op inflammasoom activatie. We beogen ook om de mRNA-expressie van TET2 in PBMC's te vergelijken tussen de pediatrische PAH-groep en de controlegroep om het potentieel als biomarker voor ontstekingsgerelateerde pediatrische PAH te onderzoeken.

We verwachten dat PAH-patiënten verhoogde serumconcentraties van IL-1 β en IL-18 hebben, evenals verhoogde caspase-1 cleavage en verhoogde mRNA-expressie van NLRP3, IL-1 β , en IL-18 in PBMC's en een verminderde mRNA-expressie van TET2 in

PBMC's.

Onderzoeksopzet

De voorgestelde studie is een single-center, cross-sectionele observationele case-control studie. De onderzoekspopulatie bestaat uit PAH-patiënten en controlepersonen.

Bloedafname voor de studie vindt plaats tijdens een reeds geplande venapunctie dat al onderdeel is van reguliere zorg. Van elke deelnemer wordt een extra 15 ml bloed afgenomen voor monocyt- en serumisolatie: 10 ml voor monocytisolatie en 5 ml voor serumanalyse.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie kan belangrijke voordelen bieden voor de pediatrie PAH-populatie. De identificatie van IL-1 β en IL-18, de belangrijkste producten van inflammasoom activatie, in het serum van patiënten is nog niet gerapporteerd in de pediatrie populatie.

Het valideren van onze preklinische bevindingen in een pediatrie patiëntenpopulatie zou onze kennis van de rol van ontsteking in de pathofysiologie van deze ziekte verbeteren. Het begrijpen van de onderliggende mechanismen waardoor PAH vordert, maakt het mogelijk om in de toekomst nieuwe therapeutische strategieën te identificeren. Bovendien kan het beschrijven van de rol van ontsteking bij PAH ook leiden tot een betere klinische monitoring van de ziekte. Zoals eerder vermeld, hebben de huidige monitoring tools beperkingen in de pediatrie populatie en reflecteren ze alleen de mechanische belasting. Een biomarker, verkregen op een minimaal invasieve manier, zou ons in staat stellen de ziekte en de processen die verbonden zijn aan pulmonale vaat remodellering te monitoren. Deze biomarker weergeeft dus de pathofysiologische progressie van de ziekte in tegenstelling tot huidige biomarkers die de mate van rechterhartfalen weerspiegelen. Verminderde TET2-expressie leidt tot NLRP3-activatie en zou daarom kunnen dienen als een marker voor ontsteking en ziekteprogressie.

Qua risico's heeft venapunctie een laag fysiek risico, bijvoorbeeld roodheid, bloeding en infectie. Venapunctie kan ongemak veroorzaken en mogelijk traumatisch zijn voor pediatrie patiënten met een voorgeschiedenis van frequente of langdurige ziekenhuisopnames.

Om de belasting minimaal te houden, worden bloedmonsters verzameld tijdens een reeds geplande venapunctie die binnen de reguliere zorg valt. Daarnaast wordt venapunctie uitgevoerd door gespecialiseerd personeel. De hoeveelheid bloed die zal worden afgenomen is verwaarloosbaar (15 ml), zelfs bij kinderen, en kan daarom als verwaarloosbaar worden gezien.

Om deze redenen zijn wij ervan overtuigd dat onze studie een minimale belasting

vormt voor de deelnemers.

Onze pediatrische PAH-cohort bestaat ook uit kinderen die aandoeningen hebben die hun besluitvorming beïnvloeden (minstens 15% van ons cohort), deze kinderen zijn daarom wilsonbekwaam. Aangezien deze patiënten al venapunctie ondergaan als onderdeel van de standaardzorg, beschouwen we de extra belasting van deelname aan deze studie als minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9725 CM
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9725 CM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

PAH groep:

1. PAH diagnose, bevestigd door rechtskatheterisatie
2. leeftijd tussen 2 tot 18 jaar
3. Informed consent afhankelijk van de leeftijd en wilsonbekwaamheid door het kind en/of wettelijke voogd

Controle groep:

1. Geen diagnose van PAH, (tekenen van) hartfalen, aandoeningen van de pulmonaire vaatziekte of aandoeningen die verband houden met pulmonale vaatremodelering, hartritmestoornissen, cardiomyopathie, aangeboren hartaandoeningen, infecties, ontstekingen of immunologische comorbiditeiten.
2. Leeftijd 2 tot 18 jaar.
3. Informed consent afhankelijk van de leeftijd en wilsonbekwaamheid door het kind en/of wettelijke voogd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiële deelnemers uit zowel de controlegroep als de PAH-groep worden uitgesloten van deelname aan deze studie indien zij aan een van de volgende criteria voldoen:

1. immunologische/ inflammatoire comorbiditeit
2. Tekenende symptomen van een actieve infectie in de week voorafgaand aan de bloedafname, vastgesteld door anamnese en/of CRP >10 mg/L of monocyten >10% van het totale aantal witte bloedcellen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-03-2025
Aantal proefpersonen: 90
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL87754.042.24