

Heparan sulfaat glycosaminoglycanen in de glomerulaire filtratiebarrière

Gepubliceerd: 14-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De hoofddoelstelling van dit onderzoek is om het effect van een HS-GAG deficiëntie in de glomerulaire filtratiebarrière in de mens te onderzoeken. Deze hoofddoelstelling wordt benaderd door de volgende secundaire doelstellingen: het onderzoeken of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42338

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HS GAG in de glomerulaire filtratiebarrière

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Multiple osteochondromen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glomerulaire filtratiebarrière, Glycocalyx, Heparan sulfaat glycosaminoglycanen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn de verschillen tussen patiënten en controles in de proportie van deelnemers met micro-albuminurie, de albumine/creatinine ratio in de urine en het verschil in de 'perfused boundary region', een maat voor de dikte van de glycocalyx.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Heparan sulfaat (HS) glycosaminoglycanen (GAG) worden al lange tijd gezien als essentieel in het proces van glomerulaire filtratie.(1) In de glomerulaire filtratiebarrière (GFB) zijn deze in zowel de glomerulaire basaalmembraan als de glomerulaire endotheliale glycocalyx aanwezig. In verschillende proteinurische nierziekten is een verlaging van HS-GAG expressie gezien in de GFB.(2) Ook hebben in vitro experimenten aangetoond dat het verwijderen van de glycocalyx resulteerde in een verhoogde permeabiliteit voor albumine. (3) Verschillende dierexperimentele modellen zijn gebruikt om te onderzoeken of een verlies van HS-GAG resulteert in verlies van glomerulaire permeabiliteit en selectiviteit. Zowel muis- (4-7) als zebravismodellen (eigen resultaten, in voorbereiding voor indiening ter publicatie) lieten geen verlies in glomerulaire permeabiliteit en selectiviteit zien. Het doel van deze studie is om het effect van een HS-GAG deficiëntie op de GFB in mensen te onderzoeken, door het voorkomen van micro-albuminurie en structurele veranderingen in de microvasculaire glycocalyx te bekijken.

Referenties

- (1) Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. J Cell Biol 1980 Aug;86(2):688-93.
(2) van den Born J, van den Heuvel LP, Bakker MA, Veerkamp JH, Assmann

- KJ, Weening JJ, et al. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1993 Feb;43(2):454-63.
- (3) Singh A, Satchell SC, Neal CR, McKenzie EA, Tooke JE, Mathieson PW. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007 Nov;18(11):2885-93.
- (4) Chen S, Wassenhove-McCarthy DJ, Yamaguchi Y, Holzman LB, van Kuppevelt TH, Jenniskens GJ, et al. Loss of heparan sulfate glycosaminoglycan assembly in podocytes does not lead to proteinuria. *Kidney Int* 2008 Aug;74(3):289-99.
- (5) Sugar T, Wassenhove-McCarthy DJ, Esko JD, van Kuppevelt TH, Holzman L, McCarthy KJ. Podocyte-specific deletion of NDST1, a key enzyme in the sulfation of heparan sulfate glycosaminoglycans, leads to abnormalities in podocyte organization in vivo. *Kidney Int* 2014 Feb;85(2):307-18.
- (6) Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, Rops AL, van d, V, Berden JH, et al. Disruption of glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol* 2007 Jul;171(1):139-52.
- (7) Goldberg S, Harvey SJ, Cunningham J, Tryggvason K, Miner JH. Glomerular filtration is normal in the absence of both agrin and perlecan-heparan sulfate from the glomerular basement membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Jul;24(7):2044-51.

Doel van het onderzoek

De hoofddoelstelling van dit onderzoek is om het effect van een HS-GAG deficiëntie in de glomerulaire filtratiebarrière in de mens te onderzoeken. Deze hoofddoelstelling wordt benaderd door de volgende secundaire doelstellingen: het onderzoeken of een HS-GAG deficiëntie resulteert in micro-albuminurie en/of een verminderde dikte van de microvasculaire glycocalyx.

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een observationeel dwarsdoorsnede onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Aan de deelnemers wordt gevraagd of zij éénmalig het LUMC willen bezoeken. Voor dit bezoek krijgen zij een vragenlijst om in te vullen. Aan deelnemende MO-patiënten wordt gevraagd of hun mutatiestatus mag worden ingezien door de onderzoekers. Tijdens het bezoek wordt aan de deelnemers gevraagd om twee urinemonsters in te leveren. Ook wordt een niet invasieve techniek gebruikt om de microcirculatie te onderzoeken. Dit wordt gedaan door een kleine camera onder de tong te plaatsen. Deze procedure doet geen pijn en duurt 5 tot 10 minuten. Om deze techniek te kunnen gebruiken, wordt de deelnemers verzocht om

2 uur voorafgaand aan hun bezoek aan het LUMC niet te eten of drinken, behalve water. Deze methode is verder beschreven in het onderzoeksprotocol onder de sectie 'Methods'. Het algehele risico van meedoen aan deze studie is verwaarloosbaar. De voornaamste belasting bestaat uit het bezoek aan het LUMC en het 2-uur vasten. Deelnemers ontvangen een reiskostenvergoeding en een bedankje (VVV-bon t.w.v. $\approx$ 20,-) voor deelname aan dit onderzoek. Deelname aan dit onderzoek brengt verder geen voordeel met zich mee voor de deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Deelnemers moeten meerderjarig en wilsbekwaam zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen bevestigde mutatie in ofwel het EXT1 ofwel het EXT2 gen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-09-2015
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL53340.058.15