

Interindividuele variabiliteit in de gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde bloed phenylalanine concentraties in PKU patiënten - pilot onderzoek naar het transport van aminozuren in fibroblasten als model voor de bloed-hersenbarrière

Gepubliceerd: 13-03-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Om het transport van phenylalanine en andere "large neutral amino acids" over de bloed-hersenbarrière in PKU patiënten met een hoge en lage gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde phenylalanine concentraties in het bloed verder in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Eiwit- en aminozuurmetabolismestoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44921

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Variabele gevoeligheid van de hersenen voor hoge bloed fenylalanine bij PKU

Aandoening

- Eiwit- en aminozuurmetabolismestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Phenylketonurie, PKU

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aminozuurtransport, Bloed-hersenbarrière, Fibroblasten, Phenylketonurie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van deze studie zullen zijn:

- transportkarakteristieken (Km en Vmax waarden) voor het transport van phenylalanine over fibroblastmembranen van proefpersonen uit de verschillende onderzoeksgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van deze studie zullen zijn:

- transportkarakteristieken (Km en Vmax waarden) voor het transport van tyrosine en tryptofaan over fibroblastmembranen van proefpersonen uit de verschillende onderzoeksgroepen.
- expressie van aminozuurtransporters in fibroblasten van proefpersonen uit de verschillende onderzoeksgroepen.
- transportkarakteristieken voor het transport van phenylalanine en andere large neutral amino acids in microvasculaire endotheelcellen.
- variaties in genen die betrokken zijn bij aminozuurtransport tussen proefpersonen uit de verschillende onderzoeksgroepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op dit moment wordt ieder kind met een positieve hielprikscreening voor phenylketonurie (PKU), bij wie de diagnose PKU vervolgens is bevestigd met hetzelfde stricte dieet behandeld. Deze levenslange dieetbehandeling is sociaal gezien erg belastend en de therapietrouw neemt dan ook af met de leeftijd. De vraag is nu echter of de streefwaarden van phenylalanine hetzelfde zouden moeten zijn voor alle PKU patiënten en of een slechte therapietrouw voor alle PKU patiënten hetzelfde schadelijke effect heeft op de neuropsychologische uitkomsten.

Het is gebleken dat PKU patiënten onderlinge verschillen vertonen wat betreft de gevoeligheid van hun hersenen voor verhoogde phenylalanine concentraties in het bloed. Het beste voorbeeld hiervan is dat sommige PKU patiënten, hoewel zij laat gediagnosticeerd zijn en hoge phenylalanine concentraties hadden, toch geen mentale retardatie hebben ontwikkeld en pas gediagnosticeerd zijn doordat een kind of broer/zus was aangedaan. Studies met MRS hebben laten zien dat de brein phenylalanine concentraties in sommige van deze PKU patiënten minder verhoogd waren dan op grond van de bloed phenylalanine concentraties zou worden gedacht. Dit zou er op kunnen wijzen dat het transport van phenylalanine van bloed naar brein anders is in deze PKU patiënten. In het enige gen dat tot nu toe onderzocht is en dat codeert voor de LAT1 transporter zijn echter geen polymorphismen aangetoond die geassocieerd waren met een verminderde gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde phenylalanine concentraties in het bloed.

Doel van het onderzoek

Om het transport van phenylalanine en andere "large neutral amino acids" over de bloed-hersenbarrière in PKU patiënten met een hoge en lage gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde phenylalanine concentraties in het bloed verder in kaart te brengen, zal in deze studie het transport van phenylalanine, tyrosine en tryptofaan en de expressie van verschillende aminozuurtransporters in fibroblasten van deze patiëntengroepen worden onderzocht. Aan de hand van de gevonden transportkarakteristieken zal vervolgens worden geprobeerd om DNA polymorphismen te identificeren in genen die betrokken zijn bij het aminozuurtransport en die geassocieerd zijn met een verminderde gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde phenylalanine concentraties in het bloed van PKU patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal een beschrijvende pilot studie zijn met een observationele en

cross-sectionele opzet.

Inschatting van belasting en risico

Van iedere proefpersoon zullen fibroblasten, een buisje bloed en een beetje urine worden verzameld. Tevens zal bij een deel van de proefpersonen een IQ test worden afgenomen.

De redenen dat dit onderzoek niet volledig met meerderjarige/wilsbekwame proefpersonen kan worden uitgevoerd zijn de volgende:

- Deze studie onderzoekt de onderliggende fysiologische mechanismen alsmede de genetische basis voor de verschillen in de gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde phenylalanine concentraties tussen individuele PKU patiënten. Hiertoe zullen als eerste stap de meest extreme voorbeelden van PKU patiënten met ofwel een hoge ofwel een lage gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde bloed phenylalanine concentraties worden onderzocht. Het huidige neonatale screeningsprogramma en het onmiddellijk starten met een phenylalanine beperkt dieet hebben gezorgd voor een vrijwel normale cognitieve uitkomst voor alle PKU patiënten en hebben er daarom voor gezorgd dat de individuele verschillen in de gevoeligheid van de hersenen niet meer te onderscheiden zijn. De enige PKU patiënten waarvan het duidelijk is dat de hersenen ofwel een lage ofwel een hoge gevoeligheid hebben voor verhoogde bloed phenylalanine concentraties zijn daarom de patiënten die laat gediagnosticeerd zijn en wel of geen mentale retardatie hebben ontwikkeld.
- Daarnaast denken wij dat PKU patiënten met een lage gevoeligheid van de hersenen voor verhoogde bloed phenylalanine concentraties die vroeg gediagnosticeerd zijn en sindsdien zijn behandeld met een phenylalanine beperkt dieet meer gedragsproblemen laten zien door deficiënties in de hersenen van essentiële aminozuren anders dan phenylalanine. Aangezien deze gedragsproblemen zoals ADHD of autisme-spectrum stoornissen voornamelijk worden gezien in sommige PKU kinderen, vraagt dit ook om de inclusie van deze specifieke groep PKU kinderen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om deel te kunnen nemen aan één van de gedefinieerde onderzoeksgroepen, moet aan de volgende inclusiecriteria worden voldaan::Groep 1:

- Proefpersonen voldoen aan de NIH-criteria voor phenylketonurie
- PKU behandeling is gestart na een leeftijd van 6 maanden
- In staat zijn om dagelijkse activiteiten te volbrengen zonder de hulp van gespecialiseerde verzorgers en/of een vastgestelde IQ-score > 80

- leeftijd >= 18 jaar;Groep 2:

- Proefpersonen voldoen aan de NIH-criteria voor phenylketonurie
- PKU behandeling is gestart na een leeftijd van 6 maanden
- Wonend in een instituut voor mentaal geretardeerde personen en/of een vastgestelde IQ-score < 40

- leeftijd >= 18 jaar;Groep 3:

- Proefpersonen voldoen aan de NIH-criteria voor phenylketonurie
- Vroeg (binnen 1 maand na de geboorte) en continu behandeld
- > 75% van de historische plasma phenylalanine concentraties onder de grenswaarden (< 12 jaar: < 360 µmol/L; <= 12 jaar: < 600 µmol/L)

- Gediagnosticeerd met ADHD of een autisme-spectrum stoornis
- Leeftijd ≥ 8 jaar aan wie de procedures goed kunnen worden uitgelegd; Groep 4:
- Proefpersonen voldoen aan de NIH-criteria voor phenylketonurie
- Vroeg (binnen 1 maand na de geboorte) en continu behandeld
- $> 75\%$ van de historische plasma phenylalanine concentraties onder de grenswaarden (< 12 jaar: $< 360 \mu\text{mol/L}$; ≤ 12 jaar: $< 600 \mu\text{mol/L}$)
- Leeftijd ≥ 18 jaar ; Groep 5:
- Leeftijd ≥ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor ieder van de genoemde onderzoeksgroepen zullen de patiënten worden geëxcludeerd in het geval van:; Groep 1:

- vastgestelde IQ score < 80 ; Groep 2:
- vastgestelde IQ score > 40 ; Groep 4:
- Gediagnosticeerd met ADHD of een autisme-spectrum stoornis; Groep 5:
- Gediagnosticeerd met PKU
- Gediagnosticeerd met ADHD of een autisme-spectrum stoornis
- Gediagnosticeerd met een stoornis in het aminozuurtransport

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2017

Soort: Amendement

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	NL48594.042.14