

Een fase 0 biomarker studie met parkinson patienten en gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 20-12-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Ter voorbereiding op toekomstige klinische onderzoeken met LRRK2-kinaseremmers die momenteel in ontwikkeling zijn, heeft het huidige onderzoek tot doel verschillende potentiële farmacodynamische markers van LRRK2-kinase-inhibitie en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LRRK2 biomarkers in parkinson patienten en controles

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

bewegingsstoornissen, de lekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Denali Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, LRRK2, Ziekte van parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- LRRK2-fosforylering (pS935, totale LRRK2 en pS935 / totale LRRK2-verhouding)

in

1. PBMCs
2. Volbloed
3. Neutrofielen
4. Urine exosomen
5. CSF-exosomen

- Rab GTPase fosforylatie in

1. PBMCs
2. Volbloed
3. Neutrofielen
4. Urine exosomen
5. CSF-exosomen

- Lipidomische, metabolomische en / of proteomische analyse van

1. CSF
2. Urine en / of
3. Plasma

- CSF-lysosomale enzymactiviteit

1. Cathepsin D,
2. Glucocerebrosidase

- CSF-alfasynucleïne

1. Totaal

2. pS129 en / of

3. Oligomeer alfa-synucleïne

- CSF en plasma cytokines (65-cytokine panel)

- Cellulaire analyses van fibroblastculturen, b.v. lysosome beeldvorming,

immunohistochemie voor lysosoommarkers (LAMP1, LAMP2, enz.), lysotracker,

LRRK2pS935 en pRab10 immunoassays, LC / MS-analyse, eiwitomzettinganalyse en

Lysosome-enzymactiviteitsassays.

- Potentiële andere parameters gerelateerd aan LRRK2 die beschikbaar komen

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson is de op één na meest voorkomende neurodegeneratieve aandoening en treft ongeveer 1-2% van de personen van 65 jaar of ouder (de Rijk et al. 1997; Blin et al. 2015) en de prevalentie zal naar verwachting aanzienlijk toenemen naarmate de bevolking ouder wordt (Dorsey et al. 2007). Momenteel goedgekeurde behandelingen verbeteren de motorische symptomen, maar pakken de onderliggende oorzaak van de ziekte niet aan. In de loop van de tijd verliezen deze symptomatische therapieën hun effectiviteit en gaan ze gepaard met toenemende frequentie en ernst van bijwerkingen, zoals dyskinesieën en hallucinaties. Daarnaast zijn niet-motorische symptomen, waaronder depressie, angst, slaapstoornissen, cognitieve stoornissen en dementie, invaliditeit en gemeenschappelijke kenmerken van de ziekte van Parkinson, maar worden deze niet goed aangepakt door de huidige therapieën (Aarsland et al. 1996; Truong et al. 2008; Lyons en Pahwa 2011; Khoo et al. 2013; US FDA "Voice of the Patient" 2016). Als zodanig ervaren de patiënten met de ziekte van Parkinson onvermijdelijk in de loop van de jaren steeds meer beperkingen in hun leven met de ziekte (Hely et al. 2005). Er is dus een aanzienlijke behoefte aan een

effectieve ziektemodificerende therapie om te voorkomen dat de progressieve motorische en niet-motorische handicaps niet worden aangepakt door de huidige therapieën.

LRRK2-mutaties zijn een gevestigde oorzaak van de ziekte van Parkinson, die verantwoordelijk is voor ongeveer 4-5% van de familiale ziekte van Parkinson (Healy et al. 2008; Chai et al. 2013). Familiale LRRK2-mutaties worden overgedragen in een autosomaal dominant overervingspatroon met onvolledige penetrantie (Marder et al. 2015). Daarnaast zijn varianten binnen het LRRK2-gen een genetische risicofactor en vertegenwoordigen ze 1-2% van de sporadische gevallen van de ziekte van Parkinson (Healy et al. 2008; Chai et al. 2013; Hernandez et al. 2016). De meerderheid van de geïdentificeerde LRRK2-pathogene mutaties bevinden zich in het centrale katalytische domein van het eiwit en deze mutaties verhogen de kinaseactiviteit in in vitro assays (West et al. 2007; Sheng et al. 2012).

LRRK2 codeert voor een multidomein-eiwit dat een GTPase-domein, een kinasedomein en verschillende potentiële eiwit-eiwit interactiedomeinen bevat. De meerderheid van de geïdentificeerde pathogene mutaties in LRRK2 bevinden zich in zijn katalytische domeinen, waaronder de meest voorkomende mutatie geassocieerd met LRRK2-PD, G2019S. Deze mutaties verhogen LRRK2-kinase-activiteit, hetzij door directe mutaties binnen het kinasedomein, hetzij door indirecte mechanismen. Hoewel de exacte pathogene mechanismen onbekend blijven, wordt aangenomen dat LRRK2 een rol speelt bij intracellulair verkeer in het endo-lysosomale systeem (Henry et al. 2015; Cookson 2016), en LRRK2-mutaties met verhoogde kinase-activiteit resulteren in lysosomale dysfunctie. Kinase-activiteit is verhoogd met LRRK2-mutaties in vitro, en cellulaire gegevens laten zien dat 50% remming van G2019S-mutante LRRK2-activiteit in cellen de lysosomale abnormaliteiten omkeert. Bewijs van dit effect wordt verder ondersteund door gegevens (in ons bestand bij Denali Therapeutics Inc.) waaruit blijkt dat expressie van fluorescent gelabeld G2019S LRRK2 in H4-neurogliomacellen vergrote lysosomen produceert, wat suggereert dat verhoogde LRRK2-kinase-activiteit de lysosomale route verstoort. Dit effect is afhankelijk van LRRK2-kinase-activiteit, omdat behandeling met LRRK2-kinaseremmers gerelateerd aan DNL151 de waargenomen defecten in lysosomale morfologie redt. Vandaar dat het remmen van verhoogde LRRK2-kinase-activiteit de door LRRK2 gemedieerde pathogenese, waaronder lysosomale dysfunctie, kan verzachten en het therapeutisch potentieel van DNL151 ondersteunt (Khan et al. 2005; Jaleel et al. 2007; West et al. 2007; Sheng et al. 2012; Steger et al. 2016).

De rol van LRRK2 in intracellulaire trafficking in het endo-lysosomale systeem (Cookson 2016) wordt verder ondersteund door het feit dat 1) expressie van LRRK2-mutaties met verhoogde kinaseactiviteit resulteert in veranderd lysosomaal fenotype en functie, en 2) expressie van LRRK2-mutaties met verhoogde kinase-activiteit (maar geen kinase-dode LRRK2-mutaties) verandert de celfunctie en de gezondheid in cellulaire en in vivo modellen. Veranderingen in zowel de lysosomale functie als de cellulaire functie geassocieerd met deze LRRK2-mutaties zijn omgekeerd met LRRK2-kinaseremmers (Henry et al. 2015; Lee et al. 2010).

Door LRRK2 aangestuurde ziekte van Parkinson wordt klinisch gekenmerkt door kenmerken die consistent zijn met idiopathische ziekte van Parkinson. De pathologische kenmerken van beide vormen van de ziekte van Parkinson zijn ook vergelijkbaar, hetgeen gemeenschappelijke pathogene mechanismen suggereert. Lysosomale dysfunctie kan een centraal mechanisme zijn voor accumulatie van intracellulaire eiwitten resulterend in accumulatie van α -synucleïne en de vorming van Lewy-lichaampjes, een hoofdpathologisch kenmerk van idiopathische ziekte van Parkinson (Dehay et al. 2013). De rol van LRRK2 in α -synucleïne accumulatie en de daaruit voortvloeiende pathologie wordt gesuggereerd door in vitro en in vivo studies. Primaire neuronculturen die G2019S-LRRK2 tot expressie brengen ontwikkelen α -synucleïne-insluitingen die kunnen worden verminderd door behandeling met LRRK2-remmers. In vivo kan infectie van een transgeen G2019S-LRRK2-ratmodel van de ziekte van Parkinson met een virus tot overexpressie brengende α -synucleïne dopaminerge neuron neurodegeneratie induceren en deze degeneratie kan worden verzwakt door behandeling met LRRK2-remmers (Daher et al. 2015; Volpicelli-Daley et al. 2016). Samengevat is de LRRK2-activiteit gekoppeld aan centrale mechanismen van de pathologie van de ziekte van Parkinson door zijn rol in de lysosomale functie, en LRRK2-kinaseremmers, zoals DNL201 (IND-nummer: 133665) vertegenwoordigen een nieuwe klasse van therapeutica met potentieel om de onderliggende biologie van de ziekte van Parkinson aan te pakken.

Doel van het onderzoek

Ter voorbereiding op toekomstige klinische onderzoeken met LRRK2-kinaseremmers die momenteel in ontwikkeling zijn, heeft het huidige onderzoek tot doel verschillende potentiële farmacodynamische markers van LRRK2-kinase-inhibitie en patiëntstratificatie te karakteriseren. Aangezien LRRK2 in zowel perifere als centrale compartimenten aanwezig is, zal deze studie in het bijzonder deze markers onderzoeken in de bloed- en CSF-compartimenten en zullen markers worden gekenmerkt in termen van zowel intra- als interindividuele variabiliteit. Patiënten met de ziekte van Parkinson met LRRK2-mutaties, patiënten met PD zonder LRRK2-mutaties en gezonde geselecteerde patiënten zullen worden bestudeerd om de verschillen in op biomarker gebaseerde fenotypen tussen de groepen te beoordelen, evenals de variabiliteit tussen de patiënten en de variabiliteit tussen proefpersonen binnen groepen.

Onderzoeksopzet

Om de dagelijkse (intra-individuele) en inter-individuele variabiliteit te onderzoeken, is een ontwerp met herhaalde metingen over twee dagen geselecteerd. Deelname omvat in totaal maximaal 3-4 bezoeken.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie vereist de verzameling van huid-, bloed-, CSF- en urinemonsters.

Alle collecties worden uitgevoerd in een hypermoderne klinische unit en onder medisch toezicht van gekwalificeerd medisch personeel. De last voor de vrijwilliger in verband met de onderzoeksprocedures zal tot een minimum worden beperkt.

Genotypering van de LRRK2- en GBA-genen is een verplicht onderdeel van studie-deelname als dit nog niet eerder is gedaan. Momenteel heeft de bevestiging van een LRRK2- of GBA-mutatie geen implicaties voor PD-behandeling. Gezonde vrijwilligers zullen genotypering ondergaan voor met Parkinson geassocieerde mutaties in beide genen, maar zullen niet worden geïnformeerd over de uitkomst van de genotypering.

Als een PD-patiënt zijn LRRK2- of GBA-status niet wil weten, kunnen deze niet aan het onderzoek deelnemen.

Contactpersonen

Publiek

Denali Therapeutics Inc.

Oyster Point Blvd, 2nd floor 151
South San Francisco CA94080
US

Wetenschappelijk

Denali Therapeutics Inc.

Oyster Point Blvd, 2nd floor 151
South San Francisco CA94080
US

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)

Groepen A en B

1. Bevestigde klinische diagnose van de ziekte van Parkinson door een gekwalificeerde neuroloog,
2. Hoehn en Yahr fase I-IV, inclusief,
3. Groep A: bevestigde mutatie in het Leucine-rijke repeat kinase 2 (LRRK2) gen van de volgende typen: G2019S, I2020T, R1441G, R1441C, R1441H, N1437H of Y1699C.
4. Groep B: Bevestigd wildtype Leucine-rijk repeat kinase 2 (LRRK2) gen.
5. Man of vrouw van 30-85 jaar oud bij screening (inclusief). Groep A-patiënten kunnen tot 25 jaar zijn als de onderzoeker en sponsor daarmee akkoord gaan
6. Body mass index (BMI) tussen 18 en 35 kg / m² (inclusief) en met een minimumgewicht van 50 kg bij screening.
7. De studieprocedures voldoende kunnen spreken, lezen en begrijpen in het Nederlands om alle study assessments te kunnen afronden.
8. Geestelijk bekwaam zoals beoordeeld door de screeningsarts en, indien noodzakelijk, door de behandelende neuroloog
9. Moet het informed consent begrijpen en schriftelijke toestemming geven voorafgaand aan het starten van protocol-specifieke procedures.
10. Bereid en in staat om stabiele doses en regimes te handhaven voor alle medicijnen, kruidenbehandelingen, medische marihuana, voedingssupplementen en cafeïne-inname van het screeningsbezoek tijdens het laatste studiebezoek.
11. Bereid en in staat zich te onthouden van alcohol 48 uur voorafgaand aan alle onderzoeksprocedures tijdens studiebezoek 1 en 2.;Groep C:
1. Geen klinisch bewijs of geschiedenis van de ziekte van Parkinson
2. Man of vrouw gekoppeld aan een deelnemer in groep A en / of groep B voor geslacht, ras, leeftijd (+/- 5 jaar) en BMI (+/- 3,5) met een minimumgewicht van 50 kg bij screening.
3. In staat zijn Nederlands te spreken, lezen en begrijpen alle study assessments te kunnen afronden.
4. Moet begrijpen en schriftelijke informed consent geven voorafgaand aan het starten van protocol-specifieke procedures.
5. Bereid en in staat om stabiele doses en regimes te handhaven voor alle medicijnen, kruidenbehandelingen, voedingssupplementen en cafeïne-inname van het screeningsbezoek tijdens het laatste studiebezoek.
6. Bereid en in staat zich te onthouden van alcohol 48 uur voorafgaand aan alle onderzoeksprocedures tijdens studiebezoek 1 en 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Groepen A - C

1. Zelfgerapporteerde substantie of alcoholverslaving (exclusief cafeïne), en / of deelgenomen aan een substantie- of alcoholrehabilitatieprogramma om alcohol- of drugsafhankelijkheid in de afgelopen 6 maanden te behandelen
2. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante of onstabiele abnormaliteit zoals vastgesteld door lichamelijk onderzoek, medische voorgeschiedenis, 12-afleidingen ECG, vitale functies of laboratoriumwaarden, die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de deelnemer in gevaar zouden brengen of de geldigheid van de studieresultaten
3. Positief urine-drugs test, behalve medische marihuana die is toegestaan
4. Positieve ademalcoholtest. Deelnemers met een positief resultaat kunnen naar eigen goeddunken van de onderzoeker opnieuw worden gepland
5. Groepen A en B: Parkinson geassocieerde mutaties in het GBA-gen, zoals bepaald door genetische testen of gedocumenteerd voorafgaand aan screening.
6. Alleen groep C: familielid van de eerste orde met de ziekte van Parkinson
7. Vrouwen die een positieve zwangerschapstest in serum of urine hebben
8. Positief voor hepatitis B surface antigeen (HBsAg), hepatitis C antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (HIV Ab) bij de keuring
9. Hemoglobinegehalte $<7,0$ mmol / L (mannen) of $<6,0$ mmol / L (vrouwen)
10. Donatie of verlies van meer dan 500 ml bloed totaal binnen 30 dagen voorafgaand aan de start van de behandelingsperiode
11. Moeilijkheden met veneuze toegang of ongeschikt of niet geschikt om katheterinsertie te ondergaan
12. Voorgeschiedenis van klinisch significante rugpathologie en / of rugletsel (bijvoorbeeld degeneratieve ziekte, spinale misvorming of spinale chirurgie) die vatbaar kan zijn voor complicaties of technische problemen met lumbaalpunctie
13. Significante stollingsafwijking (bijvoorbeeld hemofilie, aantal bloedplaatjes <100.000 / microliter of klinisch significante verhoging in PT of PTT bij screening), of heeft een medische aandoening die behandeling vereist met een anticoagulans (bijvoorbeeld warfarine) of met twee of meer antibloedplaatjesmiddelen
14. Behandeling met een onderzoeksmiddel binnen 5 keer de eliminatiehalfwaardetijd of binnen 30 dagen (wat het langste is) voorafgaand aan bezoek 1, of is momenteel opgenomen in onderzoek waarvan wordt geoordeeld dat het niet wetenschappelijk of medisch compatibel is met dit onderzoek
15. Ziekenhuisopname gedurende de 6 weken voorafgaand aan bezoek 1
16. Een werknemer van het personeel van de sponsor of het onderzoeksterrein dat direct aan dit onderzoek is gelieerd, of hun naaste familieleden die worden gedefinieerd als een echtgenoot, ouder, kind of broer of zus, ongeacht of dit biologisch of wettelijk is vastgesteld
17. Iedereen die, naar de mening van de onderzoeker of aangewezen persoon, niet geschikt wordt geacht en zich waarschijnlijk niet aan het onderzoeksprotocol zal houden, om welke reden dan ook
18. Huidige roker of tabakgebruik binnen 6 maanden
19. Alleen groepen B en C: aanwezigheid van diabetes type 2 op basis van medische geschiedenis of onderzoekslaboratoria, tenzij gekoppeld aan een patiënt uit groep A met diabetes type 2

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2018
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NL63875.056.17