

Lipiden stapeling bij de ziekte van Fabry en Zure Sfingomyelinase deficiëntie

Gepubliceerd: 17-05-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te doorgronden welke verschillende stappen in het cholesterolmetabolisme verstoord zijn bij de ziekte van Fabry en ASMD die leiden tot de vicieuze cirkel van niet alleen stapeling van respectievelijk...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50314

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lipiden stapeling bij ziekte van Fabry en Zure Sfingomyelinase deficiëntie

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

ziekte van Fabry of alfa-galactosidase-A-deficiëntie. Zure Sfingomyelinase deficiency of de ziekte van Niemann Pick type B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, subsidie stichting Stofwisselkracht ;20.000 euro

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lipiden stapeling, recombinant HDL, ziekte van Fabry, Zure Sfingomyelinase deficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire studie parameters

- HDL composite en plasma LCAT activiteit
- LDL receptor aanwezigheid en activiteit
- SREBP signalering
- Lipiden samenstelling in lysosomes en endosomes in fibroblasten
- Veranderingen van bovengenoemde parameters na incubatie met recombinant HDL

Boven genoemde parameters zullen worden gemeten in plasma en fibroblasten.

Patiënten zullen worden vergeleken met gezonde proefpersonen en onbehandelde

fibroblasten zullen worden vergeleken met fibroblasten geïncubeerd met HDL

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Fabry (FD) en Zure sfingomyelinase deficiëntie (ASMD) zijn beiden lysosomale stapelingsziekten die zich kenmerken zich door stapeling van lipiden, in de lysosomen maar ook elders in de cel . Door een tekort aan het enzym α -galactosidase A bij de ziekte van Fabry en ASMase bij ASMD treedt er voornamelijk stapeling op van respectievelijk globotriaosylceramide (Gb3) en sfingomyeline (SM). Er zijn echter sterke aanwijzingen dat ook stapeling van cholesterol bijdraagt aan de pathogenese van de ziekte van Fabry en ASMD. Voor

de ziekte van Fabry bestaat behandeling met enzymvervangende therapie, voor ASMD wordt dit momenteel in studieverband onderzocht en bestaat vooralsnog alleen 'supportive care'.

Cholesterol stapeling speelt een belangrijke rol bij zowel FD als ASMD. Recent is aangetoond dat cholesterol stapeling kan worden verminderd door de ABCA1 gemedieerde efflux te bevorderen.

Met dit onderzoek willen we onderzoeken welke stappen in het cholesterolmetabolisme bij deze patiënten groepen leiden tot de cholesterolstapeling, en of deze kan worden verminderd middels behandeling met recombinant HDL.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te doorgronden welke verschillende stappen in het cholesterolmetabolisme verstoord zijn bij de ziekte van Fabry en ASMD die leiden tot de vicieuze cirkel van niet alleen stapeling van respectievelijk globotriaosylceramide (Gb3) en sfingomyeline (SM), maar ook van cholesterol. Hier wordt de nadruk gelegd op plasma LCAT activiteit, HDL compositie; SREBP-signalering en LDL-receptor; lipiden content van lysosomen en endosomen in fibroblasten

Daarnaast is het doel het ontwikkelen van een nieuwe behandelstrategie om de vicieuze cirkel van lipiden stapeling te doorbreken: door gekweekte fibroblasten van Fabry- en ASMD-patiënten te behandelen met recombinant HDL zal worden onderzocht of hiermee de ABCA1 gemedieerde cholesterol efflux voldoende gefaciliteerd wordt wat kan leiden tot verminderde stapeling.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een monocenter cohort studie met als doel cholesterolpaden en de effecten van behandeling met recombinant HDL verder te karakteriseren bij patiënten met de ziekte van Fabry, zure sfingomyelinase deficiëntie (ASMD) en gezonde proefpersonen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's/ gevolgen van bloedafname door venapunctie en huidbiopt zijn minimaal maar kunnen bestaan uit pijn, een beurs gevoel, een (na)bloeding of infectie. Er wordt zowel bij de patiënten met de ziekte van Fabry en ASMD als bij de gezonde proefpersonen ongeveer 55,4 ml bloed afgenomen (2x 10 ml in EDTA-buis, 2x 10 ml in HGEL-buis, 1x 10 ml in stolbuis, 2x 2,7 ml in citraatbuis)

Deelnemende patiënten met de ziekte van Fabry of ASMD zal gevraagd worden om een extra nuchtere bloedafname. Bloedafname zal worden verricht in aansluiting

op een reguliere visite en waar mogelijk wordt de bloedafname gecombineerd met de reguliere bloedafname die wordt verricht in het kader van de standaard zorg. Fibroblasten van deze patiënten worden verkregen uit de AMC biobank stofwisselingsziekten.

Gezonde proefpersonen wordt gevraagd nuchter te blijven voor bloedafname.

Deelname aan de studie bestaat uit 1 studie visite waarbij er bloed wordt afgenomen en een huidbiopsie verricht. Gezien de aard van de onderzoeken kunnen er uitslagen zijn die verdere follow-up of onderzoek behoeven. In dat geval wordt de huisarts van de proefpersoon ingelicht en wordt hij of zij zo nodig verwezen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
Amsterdam 1100 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
Amsterdam 1100 AZ
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)

Algemene goede gezondheid gebaseerd op medische voorgeschiedenis
Proefpersoon is welwillend en in staat schriftelijk informed consent te tekenen
voorafgaand aan studie-gerelateerde handelingen
Proefpersoon is > 18 jaar , In geval van een patiënt met FD of ASMD : een
bewezen diagnose van ziekte van Fabry of zure sfingomyelinase deficiëntie en
aanwezigheid van fibroblasten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor zowel patiënten als gezonde proefpersonen:
- de persoon is niet in staat of onwelwillend om zich te houden aan de
studie-gerelateerde afspraken, Voor alleen gezonde proefpersonen gelden als
exclusiecriteria:
Gebruik van cholesterol verlagende middelen
Hypercholesterolemie of andere stoornis in het vetmetabolisme in de medische
voorgeschiedenis

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	12-06-2017
Aantal proefpersonen:	42

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

17-05-2017

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Amsterdam UMC

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

CCMO

ID

NL61039.018.17