

Intracellulaire signaaltransductiepaden in mononucleaire perifere bloedcellen van patiënten met inflammatoire darmziekten.

Gepubliceerd: 22-09-2006 Laatste bijgewerkt: 21-05-2024

Dit onderzoek is erop gericht de gevonden verminderde productie van interleukine-8 door perifere mononucleaire bloedcellen van Crohn patiënten in antwoord op een pro-inflammatoir signaal te bevestigen, en een defect in de onderliggende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Inflammatoire darmziekte en intracellulaire signaaltransductiepaden

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, IBD, ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: inflammatoire darmziekte, MAPKs, NFkappaB, PBMC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De intensiteit van het signaal van de Western Blots 0, 5 30 en 60 minuten na stimulatie met TNF-alfa of complement factor 5a.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn wordt gekenmerkt door een ontsteking van het darmslijmvlies. De oorzaak van de ziekte waaraan in Nederland naar schatting 30.000 mensen lijden is onbekend. De ontstekingsreactie bestaat uit een overdreven adaptieve afweereactie waarbij interleukine-12 producerende dendritische cellen en T-helper1 cellen een belangrijke rol lijken te spelen. Een van de verklaringen die voor de overspannen afweer reactie wordt gegeven is dat een mankement in de innate immuunafweer leidt tot een adaptieve afweer teveel afhankelijk is van fagocyterende celtypen zoals macrofagen en dendritische cellen. Dit leidt tot het voor de ziekte zo typerende granulomateuze ontstekingsbeeld.

Recent werd aangetoond dat bij mensen met Crohn de interleukine 8 productie na mucosa schade aanzienlijk minder is in vergelijking met controles. Interleukine 8 zorgt voor chemotaxis van neutrofiele granulocyten naar gebieden van ontsteking. Het defect in de productie bleek aantoonbaar in de mucosa, maar ook in perifere bloedcellen. De inductie van interleukine-8 productie is afhankelijk van geactiveerde mitogen activated protein kinases (MAPKs) en translocatie naar de nucleus van het NF-kappaB complex. Mogelijk wordt de verminderde interleukine-8 productie veroorzaakt door een defect in een van deze signaalpaden.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is er op gericht de gevonden verminderde productie van

interleukine-8 door perifere mononucleaire bloedcellen van Crohn patienten in antwoord op een pro-inflammatoir signaal te bevestigen, en een defect in de onderliggende intracellulaire signaal transductiepaden aan te tonen.

Onderzoeksopzet

Vier signaaltransductiepaden, die een rol spelen bij de innate immuunrespons, worden onderzocht. Perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC*s) worden geïsoleerd uit bloedmonsters van patienten en controle personen. De PBMC worden in vitro gestimuleerd met TNF-alfa en complement factor 5a. Vervolgens wordt gekeken naar fosforylatie van relevante kinasen met behulp van Western Blotting, waarbij antisoften worden gebruikt die specifiek zijn voor gefosforyleerde cq geactiveerde kinasen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van het onderzoek beperkt zich tot afname van 100 ml bloed. Hieraan zijn geen noemenswaardige risico*s verbonden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Nederland

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)

Patienten met de ziekte van Crohn in remissie met (n=20) en zonder (n=20) azathioprine immuunsuppressie, patienten met colitis ulcerosa in remissie (n=20), patienten met reumatoïde arthritis (n=10) die azathioprine gebruiken. Diagnose gesteld door behandelend arts op AMC met gebruikelijke diagnostische middelen.

Gezonde vrijwilligers zullen worden gezocht onder AMC werknemers (n=20)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met actieve ziekte of patienten die andere immunosuppressiva gebruiken dan azathioprine

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2006
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
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	ID
CCMO	NL12366.018.06