

Mutaties in het X-chromosoom gebonden cosmc gen en hun relevantie voor het ontstaan van IgA nefropathie

Gepubliceerd: 30-08-2006 Laatste bijgewerkt: 21-05-2024

Hoofd vraagstelling: Dragen de mutaties in cosmc bij aan het ontstaan van IgA nefropathie?1. Vaststellen of mutaties in cosmc significant meer voorkomen in IgAN patiënten (mbv biopsie bewezen) dan in gezonde individuen2. Vaststellen of mutaties in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29999

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar het ontstaan van IgA nefropathie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

IgA-glycosylering en nierfilterontsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nierstichting Nederland

Overige ondersteuning: Nierstichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische NierInsufficiëntie, cosmc gen, Glycosylering, IgA nefropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische dataverzameling. Van alle individuen:

demografische gegevens (leeftijd, geslacht, gewicht, lengte, BMI, ras)

ziektegegevens (medicatie, mate van nierinsufficiëntie)

Laboratorium:

Bepaling Routine in bloed Routine in urine

dit project

Glucose x

Natrium x x

Kalium x

Calcium x

Fosfaat x

Ureum x

Creatinine x x

Albumine x

Hemoglobine x

Hematocriet x

Eiwit x

Micro albumine x

micr. hematurie x

Immunoglobulines/Totaal IgA x

bloedgroep x

nucleotide sequentie

en expressie analyse van

cosmc gen uit leukocyten

en wangslijmvlies x

Koolhydraat antigenen

op Leukocyten x

Koolhydraat antigenen

op IgA x

antikoolhydraat

antilichamen x

constructie

lymphoblastoïde cellijn x

Alle gegevens zullen (anoniem) in een database worden verwerkt

Bloed afname en verzamelen wangcellen

Bloed afname eenmaal minimaal 10 ml specieel bloed, bij een voor diagnostiek of behandeling noodzakelijke bloedafname. Wangcellen worden eenmaal afgenomen door met wattenstokje over binnenzijde wang te schrapen, en opgenomen in 1 ml fysiologisch zout.

Bewerking materiaal. Leukocyten worden geïsoleerd dmv ficoll-gradient

centrifugatie. De cellen worden geteld en direct verder opgewerkt.

Mutatie en expressie analyse van het cosmc gen. De leukocyten (10 ml monster bloed) worden gebruikt voor analyses op DNA niveau. B-cellen worden geïsoleerd mbv MACS Magnetisch Cel Sorting met CD19-micro beads. Vanuit de overgebleven cellen worden op dezelfde wijze de monocytten geïsoleerd mbv CD14 micro-beads. De gezuiverde B-cellen, monocytten, en overgebleven lymfocyten worden geteld en cel-pellets in porties ingevroren bij -80°C. Het plasma wordt bewaard voor eventueel eiwitonderzoek (glycosylering van IgA, aanwezigheid van anti-Tn antilichamen).

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IgA nefropathie (IgAN) is de meest voorkomende vorm van ontsteking van de nierfilters wereldwijd. De ontsteking ontstaat doordat Immunoglobuline A (IgA), een afweereiwit dat door de witte bloedlichaampjes wordt gemaakt, neerslaat in de nierfilters en daar schade veroorzaakt. De oorzaak van IgAN is nog niet duidelijk. Gevonden is dat bij patiënten met IgAN de samenstelling van het IgA afwijkt van dat van gezonde personen. Onze hypothese is dat de afwijking in IgA het gevolg is van een defect in de aanmaak van deze immunoglobuline, en dat dit de oorzaak is dat het IgA in de nierfilters neerslaat.

Het voorkomen van IgAN verschilt in sekse (M>F) en in ras. De diagnose is afhankelijk van het klinische beeld en pathologie van het nierbiopt. De prognose is niet altijd gunstig, waarbij terminale nierinsufficiëntie als eindstadium optreedt. De huidige behandeling is gericht op het voorkomen van verdere achteruitgang van nierfunctie en is voor een groot deel symptomatisch.

Mutaties in het cosmc gen dragen mogelijk bij aan IgAN. Aan normaal IgA1 zijn bepaalde suikers gehecht. Deze suikerketens zijn afwijkend in IgA1 van IgAN

patiënten. Onze hypothese is dat de afwijkende suikers op IgA1 leiden tot neerslag van IgA1 in de nier filters.

Het cosmc gen zorgt voor de vorming van een eiwit dat betrokken is bij de aanmaak van IgA. Het is zeer waarschijnlijk dat dit defect in de witte bloedcellen direct verantwoordelijk is voor de verstoorde aanmaak van de suikerketens op IgA1.

Inzicht in het ontstaan van IgAN is belangrijk voor de ontwikkeling van een verbeterde diagnostiek en therapie. Door van een grote groep individuen (patiënten en controles) de veranderingen in het cosmc gen te analyseren verwachten we significant aan te kunnen tonen of dit defect gecorreleerd is met IgAN. Als dat het geval blijkt te zijn, zou het op termijn mogelijk zijn een bloedtest te ontwikkelen om IgAN vast te stellen. Dit zou mogelijk een nierbiopt (een invasief onderzoek) overbodig maken, en leiden tot een diagnose in een vroegere fase, hetgeen belangrijk is voor preventie. Therapie voor het verminderen van achteruitgang in nierfunctie kan eerder worden gestart, zodat ernstiger vormen met nierinsufficiëntie mogelijk kunnen worden voorkomen. Op termijn is het misschien zelfs mogelijk om nieuwe therapieën te ontwikkelen om nierinsufficiëntie ten gevolge van IgAN te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Hoofd vraagstelling: Dragen de mutaties in cosmc bij aan het ontstaan van IgA nefropathie?

1. Vaststellen of mutaties in cosmc significant meer voorkomen in IgAN patiënten (mbv biopt bewezen) dan in gezonde individuen
2. Vaststellen of mutaties in cosmc gevonden worden in andere nieraandoeningen met proteïnurie (bv S v Alport of nefrotisch syndroom).
3. Bepalen in welke typen bloedcellen (B-cellen, T-cellen, monocytten) mutaties in cosmc voorkomen, en of verschillen waarneembaar zijn in verschillende patiënten groepen.

Onderzoeksopzet

Type studie.

Het onderzoek naar mutaties in het cosmc gen zal plaatsvinden door het verrichten van genetisch en immunologisch onderzoek op bloedcellen en (in beperkte mate) wangcellen van patiënten en van gezonde individuen te weten: De patientengroep zal bestaan uit totaal 100 patiënten. Patiënten in verschillende stadia van IgAN worden getest. Tevens zullen patiënten met andere nieraandoeningen die gepaard gaan met proteïnurie worden onderzocht. Controles bestaan uit gezonde vrijwilligers, gematcht naar leeftijd, geslacht en ras.

Duur van de studie.

Voor dit onderzoek wordt medewerking gevraagd aan 50 patiënten met IgA nefropathie, 50 patiënten met proteïnurie, zonder IgA nefropathie en 50 controle individuen, die in de loop van 1,5 jaar verzameld zullen worden. Afhankelijk van de statistische significantie die wordt verkregen, zullen mogelijk meer of minder patiënten nodig zijn

Studieopzet.

Verzameling van demografische gegevens, bloedafnames en verzameling wangcellen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico zijn minimaal omdat alleen bij al geplande routine bloedafname extra specieel bloed zal worden afgenomen.

Het afnemen van wangslijmvlies is niet pijnlijk, kortdurend en brengt geen risico's met zich mee.

De afnamens zullen alleen gebeuren als de proefpersoon zonder tegenstribbelen dit toelaat.

Contactpersonen

Publiek

Nierstichting Nederland

postbus 2020
1400 DA Bussum
Nederland

Wetenschappelijk

Nierstichting Nederland

postbus 2020
1400 DA Bussum
Nederland

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)

Leeftijd 0-75 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Diabetes Mellitus, maligniteit

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2006
Aantal proefpersonen:	150
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	NL12328.029.06