

# De rol van genetische variaties in type I Interferonen in relatie tot luchtweginfecties bij kinderen met het Down Syndroom.

Gepubliceerd: 19-08-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van het onderzoek is om de mechanisme van IFN dysregulatie in meer detail te bestuderen. Door dysfunctionele componenten van het Interferon mechanisme te identificeren kunnen risicoprofielen ontwikkeld worden voor DS kinderen met een...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32178

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

De Down Syndroom-Interferon studie

### Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Immunostörungen NEG
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

aangeboren afweer, Down Syndroom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Aangeboren afweer, Down Syndroom, Interferonen, Luchtweginfecties

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Onderzoeken of er een verschil is in mRNA expressie van Interferon en

Interferon-gerelateerde genen tussen 1. kinderen met het Down Syndroom en

kinderen zonder het Down Syndroom 2. tussen verschillende Down Syndroom

kinderen.

### Secundaire uitkomstmaten

Onderzoeken of er een relatie bestaat tussen mRNA expressie van Interferon en

Interferon-gerelateerde genen en klinische gegevens over de gevoeligheid voor

luchtweginfecties tussen 1. Down Syndroom kinderen en kinderen zonder het Down

Syndroom (gezonde broertjes/zusjes) en 2. tussen verschillende Down Syndroom

kinderen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Kinderen met het Down Syndroom (DS) zijn gevoeliger voor bovenste en onderste luchtweginfecties vergeleken met kinderen zonder DS. : zowel de ernst als de frequentie van luchtweginfecties zijn verhoogd ten opzichte van gezonde kinderen. Dit resulteert in een verhoogde frequentie van ziekenhuisopnames.

Enkele verklaringen hiervoor zijn de combinatie van een nauwer anatomisch keel-neus-en oorgebied en afwijkingen in de cellulaire en humorale

afweerrespons.

Resultaten uit eerder onderzoek binnen onze groep laten zien dat DS kinderen mogelijk een stoornis hebben in de aangeboren afweerrespons, met name een dysregulatie in de interferonrespons na ex vivo stimulatie met Influenza A virus. De hypothese van dit onderzoek is dat een dysregulatie in het type I interferon systeem leidt tot de verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties bij kinderen met het Down Syndroom.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is om de mechanisme van IFN dysregulatie in meer detail te bestuderen. Door dysfunctionele componenten van het Interferon mechanisme te identificeren kunnen risicoprofielen ontwikkeld worden voor DS kinderen met een verhoogde gevoeligheid voor luchtweginfecties.

## **Onderzoeksopzet**

Observationeel onderzoek

Totale duur: 6 maanden tot 1 jaar

Lokatie: Polikliniek en Laboratorium CCA-V-ICI

### **A. Patient-gerelateerd**

Eenmalig polikliniek bezoek VUmc. Na ondertekening van het toestemmingsformulier zal bij iedere deelnemer en/of ouder(s) een interview worden afgenomen over de gezondheid en voorgeschiedenis van luchtweginfecties. Hierna zal 7,5 ml bloed worden afgenomen bij iedere deelnemer.

### **B. Laboratorium-gerelateerd**

Laboratorium voor Klinische chemie VUmc: Infectieparameters

Laboratorium CCA/V-ICI VUmc: In het afgenomen bloed zal de genexpressie van enkele genen gemeten worden op mRNA niveau met gebruik van de techniek Real Time Polymerase Chain Reaction (PCR). Dit zal voor (baseline) en na in vitro stimulatie met 5 liganden plaatsvinden, op verschillende tijdstippen.

Liganden: Interferon alpha, single stranded RNA (ssRNA), Lipopolysaccharide (LPS), CpG DNA en Poly I:C.

Genen:

1. IFN type I en II genen: IFN alpha, -beta and \*gamma
2. IFN response genen: MxA, RSAD2, ISG15, IRF5
3. IFN alpha and gamma receptor subunits: IFNAR1, IFNAR2, IFNGR1, IFNGR2
4. TLR genen: TLR 3, 4, 7, 9

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting bestaat uit een eenmalig bezoek aan de polikliniek, een interview en bloedafname middels venapunctie. De risico's zijn hetzelfde als bij reguliere bloedafname middels venapunctie. De venapunctie kan pijn, discomfort/onwel worden of een hematoom ter plaatse van de prik veroorzaken.

Deze studie kan alleen bij de groep Down Syndroom kinderen (minderjarig en wilsonbekwaam) verricht worden omdat wij specifiek de aangeboren afweerrespons bij deze groep kinderen willen bestuderen. Hierover is weinig bekend, behalve dat voorlopige resultaten uit voorgaand onderzoek van collega C.J.M. Broers laat zien dat de Down Syndroom kinderen mogelijk een dysregulatie hebben in de Interferonrespons, welke onderdeel uitmaakt van de aangeboren afweerrespons. Wij willen de dysregulatie in meer detail bestuderen en hebben hiervoor patientenmateriaal (in de vorm van bloed) nodig.

Wij willen de broertjes/zusjes van de DS kinderen includeren als controle groep omdat zij een gemeenschappelijke genetische achtergrond hebben en blootgesteld worden aan dezelfde omgevingsfactoren en pathogenen. Hierdoor kunnen wij de twee groepen vergelijken.

Deelnemers zullen geen direct voordeel hebben aan deelname. Wij zijn van mening dat de informatie verkregen uit deze studie opweegt tegen de belasting en risico's verbonden aan deelname. De informatie en resultaten van dit onderzoek kunnen bijdragen aan kennis over welke DS kinderen een verhoogd risico hebben op ernstige luchtweginfecties. Ook kan de opgedane kennis bijdragen aan de ontwikkeling van specifieke maatregelen of behandelingen voor deze groep patienten.

## Contactpersonen

### Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Nederland

### Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057  
1007 MB Amsterdam  
Nederland

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijke toestemming van beide ouders of de wettelijke vertengewoordiger (s) van het deelnemend kind of kinderen.
2. Leeftijd 2 t/m 17 jaar
3. Geslacht: man/vrouw
4. Etnische achtergrond: Caucasisch en niet-Caucasisch
5. Down Syndrome: Trisomie 21 ten gevolge van meiotische non-dysjunctie.
6. Broer/zus: gezond

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet voldoen aan inclusiecriteria
2. Klinisch ziek (infectie) ten tijde van venapunctie
3. Down Syndroom: Trisomie 21 ten gevolge van mitotische non-dysjunctie of mozaïcisme.
4. Broer/zus: congenitale afwijkingen, syndromale afwijkingen, immunologische afwijkingen of andere aandoeningen.

## 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 gestopt      |
| (Verwachte) startdatum: | 01-08-2008           |
| Aantal proefpersonen:   | 40                   |
| Type:                   | Verwachte startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-08-2008         |
| 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

NL22885.029.08