

Expressie van factoren betrokken bij de galzuurcyclus op diverse plaatsen langs het maagdarmsstelsel

Amendement: Expressie van HIF-1alpha eiwit in bovenste gedeelte van de GI tractus

Gepubliceerd: 06-11-2007 Laatst bijgewerkt: 11-05-2024

Het verkrijgen van inzicht in diverse (nucleaire) receptoren betrokken bij de regulatie van de galzuurcyclus op diverse plaatsen in het maagdarmsstelsel van de mens. Amendement: Het bestuderen van expressie van HIF 1alpha op diverse plaatsen van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelseltekenen en -symptomen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33749

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GIBAM

Aandoening

- Maagdarmsstelseltekenen en -symptomen

Synoniemen aandoening

nvt: er wordt niet direct een specifieke aandoening onderzocht. Biopten worden afgenomen om inzicht te krijgen in expressie van factoren betrokken in galzuurmetabolisme. De ondezochte populatie bestaat uit patienten voor DBE om bepaalde reden.

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbel ballon enteroscopie, galzuurmetabolisme, maagdarmsstelsel, nucleaire receptor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Inzicht in expressie van diverse nucleaire receptoren langs de gehele GI tractus van de mens.

Amendement:

Inzicht in expressie van HIF 1alpha langs het bovenste gedeelte van de GI tractus van de mens.

Secundaire uitkomstmaten

Eventuele associatie tussen nucleaire receptoren en pathologische diagnose (i.e. ziekte van Crohn)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verstoringen in de galzuurcyclus veroorzaken een ophoping of een gebrek aan galzuren, wat kan leiden tot een grote diversiteit aan ziekten van het maagdarmkanaal, waaronder cholestatische leverziekte en Barrett's slokdarm [1, 2]. In dit proces spelen nucleaire receptoren (NRs) een essentiële rol. Ze fungeren als galzuursensoren en beïnvloeden genen waaronder enzymen en

transporters van de galzuurcyclus. Hierdoor veranderen ze de samenstelling van circulerende galzuren alsmede de toxiciteit en functie van galzuren [1, 3]. Moleculair biologische technieken hebben het mogelijk gemaakt de rol en functie van NRs te verhelderen. Hoewel het vóórkomen van deze NRs in verschillende delen van het maagdstelsel is bestudeerd in muismodellen, is dit in de mens vooralsnog weinig bekend. Recente studies in de mens hebben laten zien dat NRs als de Farnesoid X receptor (FXR) en Pregnane X receptor (PXR) geassocieerd zijn met Barrett's esophagus en inflammatoire darmziekte [4, 5]. Om de rol en functie van NRs in de ontwikkeling van deze en andere ziekten van het maagdstelsel te begrijpen, is kennis van NRs en de genen die zij beïnvloeden in de regulatie van galzuurmetabolisme in gehele maagdkanaal van de mens noodzakelijk.

Amendement:

Hypoxia inducible factor 1 alpha (HIF-1 alpha) is een transcriptie factor die geïnduceerd wordt door hypoxie. Verhoogde concentraties van HIF-1 alpha moleculen in de cel komen voor na hypoxie als gevolg van verminderde afbraak via de ubiquitine proteasoom cascade. Binding van HIF-1 alpha aan het hypoxia respons element van diverse *HIF gereguleerde genen* leidt tot de verhoogde transcriptie van diverse eiwitten betrokken bij angiogenese, glycolyse en erythropoiese. De aanwezigheid van HIF-1 alpha is aangetoond op het oppervlak van het epitheel van gezonde dikke darm en adenomen en in gebieden geassocieerd met peri-necrotic gebieden van adenocarcinomen van de dikke darm. Daarbij is HIF-1 alpha overexpressie bekend in de dikke darm van patiënten met ischemische colitis, ulceratieve colitis en de ziekte van Crohn's. Desalniettemin is de expressie van HIF-1 alpha tot op heden niet onderzocht in normaal weefsel van het bovenste gedeelte van de gastrointestinale tractus.

Doel van het onderzoek

Het verkrijgen van inzicht in diverse (nucleaire) receptoren betrokken bij de regulatie van de galzuurcyclus op diverse plaatsen in het maagdstelsel van de mens.

Amendement: Het bestuderen van expressie van HIF 1alpha op diverse plaatsen van het bovenste gedeelte van het maagdstelsel.

Onderzoeksopzet

Bij deze studie wordt op acht gespecificeerde locaties van het maagdstelsel van patiënten (± 50) materiaal afgenomen en opgeslagen voor het opzetten van verschillende moleculaire en immunologische experimenten. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van kleine stukjes weefsel (biopten) van patiënten welke afgenomen worden tijdens de reguliere dubbelballon endoscopie op de afdeling MDL van het Erasmus MC. Er wordt gebruikt gemaakt van de formaline gefixeerde biopten die standaard voor diagnostische bepalingen worden afgenomen. Het

paraffine gefixeerde restmateriaal wordt gebruikt om de locatie van de galzuurfactoren te bepalen met behulp van immunologische technieken. Daarnaast worden er extra biopten opgevangen in een speciale buffer die gecodeerd en opgeslagen worden in een -80°C vriezer, om op een later tijdstip RNA te isoleren voor de bepaling van de expressieniveau's van diverse galzuurgenen.

Amendement:

Er wordt gebruikt gemaakt van de formaline gefixeerde biopten die standaard voor diagnostische bepalingen worden afgenomen. Het paraffine gefixeerde restmateriaal wordt gebruikt om de locatie van HIF 1alpha te bepalen met behulp van immunologische technieken.

Inschatting van belasting en risico

De tijd voor het af nemen van de extra biopten zal doorgaans rond de 5 min bedragen (de tijd voor de standaard DBE bedraagt 90 min). De scopie zelf is een laag risico interventie (minder dan 1 op 3000 scopieën geeft complicaties)

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
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 die dubbel ballon enteroscopie ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ongecorrigeerde coagulopathie op het moment van enteroscopie. Mensen die de Nederlandse taal onvoldoende beheersen om PIF goed te begrijpen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 23-01-2008

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL19263.078.07