

Analyse van het microbioom van de huid in ziekte en gezondheid

Gepubliceerd: 02-06-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het doel van ons onderzoek is om een microbioom analyse te maken van gezonde huid, huid van patiënten (plaque psoriasis, psoriasis inversa, atopisch eczeem), huid van patiënten tijdens regressie van lesies, en huid van gezonde proefpersonen tijdens...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaarselinfecties en parasitaire aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34787

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het microbioom van de huid

Aandoening

- Huid- en onderhuidswaarselinfecties en parasitaire aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

psoriasis en eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van Economische Zaken

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: grootschalige DNA sequencing, huid, microbiologie, ontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De uitkomst van het onderzoek is een inventarisatie van het huid microbioom (en keel en darm in een beperkte groep) in patienten en controles. De samenstelling van de microbiomen van de verschillende groepen zal op niveau van phylum tot genus vergeleken worden: psoriasis vs controles, atopisch eczeem vs controles.

Daarnaast zal er een analyse van de dynamiek binnen een groep mogelijk zijn: verandering van microbioom in de tijd tijdens genezing van psoriasis, en microbiele repopulatie van de huid na verwijdering van de hoornlaag.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De mens is geevolueerd in een constante blootstelling aan microorganismen, en ons genoom is ongetwijfeld gevormd door de selectiedruk die hiermee gepaard gaat, zowel van commensale als externe (pathogene) organismen. Recente data o.a. van ons eigen lab wijzen er op dat de fysische en chemische barriere die gevormd wordt door onze huid, en ons beschermt tegen infecties, een rol speelt bij gevoeligheid voor ziekten zoals psoriasis en eczeem (zie refs 1-3). Het is zeer waarschijnlijk dat expositie aan microbiele agentia (denk aan bv TLR liganden) en de respons daarop bijdraagt aan ontstaan of onderhouden van deze ziekten. Door recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie is het nu mogelijk om een uitputtende analyse te maken van de total bacteriele flora van een weefsel (het zogenaamde 'microbioom'). Recent zijn hierover artikelen gepubliceerd die een begin hebben gemaakt met het microbioom van de huid (zie refs 4-5). In de nabije toekomst zal de zgn deep-sequencing technologie hierin cruciaal zijn. Deze maakt het mogelijk om een niet-gebiaste analyse te maken

van alle bacterien.

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Goudie DR, Sandilands A, Campbell LE, Smith FJ, O'Regan GM, Watson RM, Cecil JE, Bale SJ, Compton JG, DiGiovanna JJ, Fleckman P, Lewis-Jones S, Arseculeratne G, SergeantA, Munro CS, El Houate B, McElreavey K, Halkjaer LB, Bisgaard H, Mukhopadhyay S, McLean WH Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006 38:441-6
2. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, van de Kerkhof PC, Traupe H, de Jongh G, den Heijer M, Reis A, Armour JA, Schalkwijk J. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 2008 40:23-5
3. Rafael de Cid1*#, Eva Riveira-Munoz1*, Patrick L.J.M. Zeeuwen2*, Jason Robarge3* (*shared first authorship), Wilson Liao4, Emma N. Dannhauser5, Emiliano Giardina6, Philip E. Stuart7, Rajan Nair7, Cynthia Helms3, Georgia Escaramís1, Ester Ballana1, Gemma Martín-Ezquerro8, Martin den Heijer9, Marijke Kamsteeg2, Irma Joosten10, Evan E. Eichler11, Conxi Lázaro12, Ramón M. Pujol8, Lluís Armengol1, Gonçalo Abecasis13, James T. Elder7, Giuseppe Novelli6, John A.L. Armour5, Pui Kwok4, Anne Bowcock3, Joost Schalkwijk2, and Xavier Estivill1,14 Deletion of the late cornified envelope (LCE) 3B and 3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. *Nature Genet* 2009, 41:211-5
4. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ (2008). Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PLoS ONE* 3: e2719.
5. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA (2009). Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324: 1190-1192.

Doel van het onderzoek

Het doel van ons onderzoek is om een microbiom analyse te maken van gezonde huid, huid van patienten (plaque psoriasis, psoriasis inversa, atopisch eczeem), huid van patienten tijdens regressie van lesies, en huid van gezonde proefpersonen tijdens genezing van oppervlakkige beschadiging. Naast een beschrijvende inventarisatie van de bacteriele flora, die grotendeels nieuw is, zullen wij de samenstelling vergelijken van de verschillende groepen (ziek vs gezond) en de dynamiek tijdens genezing. Wij hopen aanwijzingen te verkrijgen over de betrokkenheid van microorganismen bij deze aandoeningen. Wij verwachten niet op species niveau hier uitspraken over te kunnen doen maar wel op hogere taxonomische aggregatienivo's (van genus tot phylum).

Onderzoeksopzet

Methodologische aspecten

Het gaat hier om een pilot studie met betrekkelijk kleine groepen en grote datasets (meer dan 10.000 sequenties per monster). Net als bij microarray onderzoek brengt dit een grote family-wise error met zich mee wanneer men significanties wil gaan vaststellen van verschillen tussen samples op species nivo. Wij zullen ons bij de analyse dan ook richten op hogere taxonomische aggregatieniveaus (genus tot phylum) en kijken naar verschillen/verschuivingen in samenstelling tussen groepen, of verschuivingen van samenstellingen in dynamische situaties (genezing).

Het onderzoek bestaat uit de volgende experimentele groepen:

Group 1. normale huid van gezonde controles (n=10)

Group 2. ge-tape-stripte huid van gezonde controles (n=10), zie hieronder toelichting voor tape strippen

Group 3. lesionale en non-lesionale huid van onbehandelde atopisch eczeem patienten (n=10)

Group 4. lesionale en non-lesionale huid van onbehandelde plaque psoriasis patienten (n=10)

Group 5. lesionale en non-lesionale huid van onbehandelde psoriasis inversa patienten (n=10)

Group 6. lesionale en non-lesionale huid, keel uitstrijkjes en ontlasting van plaque psoriasis patienten tijdens therapie met anti-TNF (n=10); als controles worden normale huid, keel uitstrijkjes en ontlasting van gezonde controles meegenomen (n=10)

Group 7. voor de aanvang van de experimenten willen wij de procedure optimaliseren (sample afname en DNA extractie). Hiervoor is een kleine groep vrijwilligers nodig van gezonde controles (n=5) en psoriasis patienten (n=5)

Analyse van het huid microbiom

Groepen 1,3,4,5 and 7

Vrijwilligers worden geworven via onze database en via de polikliniek. Er zal altijd een beperkte anamnese worden afgenomen om de diagnose te bevestigen. Wij zullen eerst de methodes optimaliseren (samples uit groep 7). Zo zullen wij de klassieke huiduitstrijkjes vergelijken met het afschrappen van stratum corneum. De beste methode (DNA opbrengst, aantal gedetecteerde taxa) zal gekozen worden voor de experimentele groepen 1-6. Aan alle vrijwilligers wordt verzocht om de dag voorafgaand aan monsterafname niet te douchen (geldt voor alle groepen 1-7) DNA uit de huidmonsters zal geextraheerd worden en geamplificeerd met universele 16S RNA primers gevolgd door amplicon sequencing met de Roche 454 sequencing technologie. Bioinformatica analyse wordt verricht in samenwerking met onze partners van het Nederlands Instituut voor Zuivel Onderzoek (NIZO) te Ede. Op deze wijze hopen wij een uitputtende analyse te kunnen maken van de bacteriele flora van de huid van patienten en gezonde controles. De vrijwilligers die komen voor eenmalige sample afname ontvangen hiervoor een vergoeding van 20 euro plus reiskosten vergoeding indien van toepassing.

Groep 2

In deze groep zullen wij normale huid niet-invasief beschadigen door het herhaald aanbrengen en aftrekken van plakband (tape stripping). Hiermee wordt het stratum corneum laag voor laag verwijderd (ca 20-30 keer strippen nodig) en bereikt met het nagenoeg steriele compartiment (stratum granulosum). Deze procedure verwijdert dus de huidbarriere en de huidflora. De epidermis herstelt binnen ongeveer twee weken (macroscopisch en qua barrierefunctie). Wij zullen de gestripte epidermis samplen op t=0, 1, 2, 4, 8 en 14 dagen. De normale huid van de donor zal op t=0 en 14 dagen worden gesampled. Extractie van DNA en sequencing geschiedt als hiervoor beschreven. De vrijwilligers ontvangen voor deze hele reeks 180 euro plus reiskosten.

Groep 6

Deze groep bestaat uit psoriasis patiënten die een reguliere behandeling zullen ondergaan met een anti-TNF antilichaam (Enbrel). Wij zullen de patiënten verzoeken mee te doen aan dit onderzoek bestaande uit: verzamelen van huidsamples, keeluitstrijkjes en ontlasting. Deze worden verkregen tijdens de reguliere controles van de patiënten en vormen derhalve een geringe extra belasting. In totaal zullen de patiënten 4 keer materiaal afstaan in een periode van 3 maanden. De patiënten ontvangen een vergoeding van 160 euro. Parallel hieraan zullen huidsamples, ontlasting en keeluitstrijkjes van gezonde vrijwilligers worden verzameld op twee tijdstippen met 3 maanden tussentijd (in de zelfde periode als de monsterafname bij de patiënten). Deze groep ontvangt een vergoeding van 80 euro plus reiskosten.

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor de proefpersonen is zeer beperkt. Na tapestrippen kan postinflammatoire hyperpigmentatie optreden. Deze is van voorbijgaande aard. Alle handelingen aan de huid zullen zoveel mogelijk geschieden op plekken die weinig cosmetische problemen geven (doorgaans bovenkant van de bil).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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)

Patienten met:

1. chronische plaque psoriasis
2. psoriasis van de plooien
3. chronisch constitutioneel eczeem

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

individueen jonger dan 18 jaar worden uitgesloten

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2010
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

NL30955.091.10