

De rol van Treg naar Th17 conversie in de dynamiek van inflammatie in humane huid.

Gepubliceerd: 16-09-2011 Laatst bijgewerkt: 28-04-2024

Met deze studie hopen wij de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden: Vindt er conversie plaats van Tregs naar Th17 cellen in de menselijke huid, als reactie op gestandaardiseerd toegebrachte schade aan de huid (namelijk tape-strippen en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36028

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De rol van Treg naar Th17 conversie in humane huid.

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

psoriasis, red scaly skin disease

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ontsteking van de huid, psoriasis, regulatoire T cellen, Thelper-17 cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het belangrijkste eindpunt van deze studie is aanwezigheid van IL-17 producerende Tregs, in de weefsels van gezonde vrijwilligers (na tape-stripping en LTB4 toepassing) en in de weefsels van patiënten met actinische keratose (na behandeling met imiquimod 5%). De weefsels worden geanalyseerd met behulp van meerkleuren immunohistochemie en immunofluorescentie. We ontwikkelden een gevoelige drievoudige kleuring die is gebaseerd op de detectie van CD4 en Foxp3 expressie en IL-17 productie. Co-lokalisatie van de verschillende oppervlaktemarkers, transcriptiefactoren en cytokines wordt geverifieerd door middel van confocale microscopie. De weefsels zullen gevisualiseerd worden met behulp van microscopie. Vervolgens worden ze gefotografeerd en daarna geanalyseerd met behulp van computersoftware (Afbeelding J).

Secundaire uitkomstmaten

Wij zullen de genoemde in vivo modellen voor inflammatie van de huid gebruiken om het evenwicht tussen de transcriptiefactoren Foxp3 en ROR γ t te analyseren. Hiervoor zullen wij gebruik maken van immunohistochemie en immunofluorescentie. Co-lokalisatie van Foxp3, ROR γ t en IL-17 zal gecontroleerd worden met behulp van confocale microscopie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Psoriasis is een chronische inflammatoire huidziekte en wordt deels veroorzaakt door disfunctie van het immuunsysteem. In dit project zullen we ons richten op verschillende T-cel populaties die bijdragen aan het ontstaan van psoriasis. In het bijzonder zullen we ons richten op regulatoire T-cellen (Tregs) en Thelper-17 cellen (Th17). Tregs zijn belangrijk in de 'off-switch' van ontsteking, en ze worden gekenmerkt door de expressie van CD25 en transcriptiefactor Foxp3 op hun oppervlak. Verminderde werking van deze cellen wordt in verband gebracht met verschillende auto-immuunziekten, zoals psoriasis. Th-17 cellen daarentegen, zijn belangrijk in de 'on-switch' van ontsteking. Ze worden gekenmerkt door de expressie van transcriptiefactor ROR γ t en de productie van IL-17. Recente studies tonen aan dat Tregs in vitro, onder pro-inflammatoire omstandigheden, kunnen differentiëren in IL-17 producerende cellen. Deze conversie, van Tregs naar Th-17 cellen, werd ook gezien in perifeer bloed afkomstig van ernstige psoriasis patiënten. Wij zijn van mening dat deze cellen daadwerkelijk relevant kunnen zijn in het ontstaan van inflammatie in de huid, aangezien wij IL-17 producerende Foxp3⁺ CD4⁺ Tcellen hebben waargenomen in laesies van psoriasis patiënten.

Doel van het onderzoek

Met deze studie hopen wij de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden: Vindt er conversie plaats van Tregs naar Th17 cellen in de menselijke huid, als reactie op gestandaardiseerd toegebrachte schade aan de huid (namelijk tape-strippen en de applicatie van LTB₄)? En wat kunnen we leren van de applicatie van imiquimod, een potente immuunmodulator en TLR7/8 agonist, met betrekking tot deze cellen?

Onderzoeksopzet

Dit is een exploratieve observationele studie waarin wij willen beoordelen of de conversie van Treg naar Th17-cellen relevant is voor de 'on-switch' van een ontstekingsreactie in de menselijke huid. Hiervoor zullen wij gebruik maken van in vivo modellen voor ontsteking van de huid, namelijk tape-strippen, LTB₄ en imiquimod 5% applicatie.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien een deel van de proefpersonen uit gezonde vrijwilligers bestaat, zal deelname voor hen niet direct tot voordeel leiden. Daarom zullen wij gezonde vrijwilligers, voordat zij de toestemmingsverklaring wel/niet tekenen, hiervan op de hoogte brengen. Wanneer de vrijwilliger desondanks toch wenst deel te nemen aan de studie, zal hij/zij dit waarschijnlijk doen om een bijdrage te leveren aan de wetenschap. Wij zijn van mening dat deelname aan deze studie, die van relatief korte duur is en waarin slechts minimaal invasieve technieken

gebruikt worden, geoorloofd is. In het verleden hebben wij reeds veel ervaring opgedaan met tape-strippen en LTB4 applicatie. Hierdoor weten wij dat beide procedures pijnloos zijn en niet tot verdere ongemakken leiden. Voor het afnemen van de biopten moeten de patienten maximaal 6 keer een bezoek brengen aan onze polikliniek. De biopten worden genomen volgens de standaard procedure. Dit kan wat gevoelig zijn. Littekenvorming komt nauwelijks voor. Indien er littekenvorming ontstaat is dit maar minimaal.

Deelname aan deze studie door patienten met actinische keratose leidt niet tot veranderingen in het geplande beleid. Voor het afnemen van de biopten moeten de patiënten twee keer extra de polikliniek bezoeken. Het polikliniek bezoek voor het afnemen van het tweede biopt kan tevens dienen als een extra controle na de behandeling met imiquimod 5%. Patiënten zouden dit mogelijk als een voordeel kunnen beschouwen, aangezien normaal gesproken de eerste poliklinische controle pas 2 maanden later plaatsvindt. Ook nu, worden de biopten volgens de standaard procedure genomen. Dit kan wat gevoelig zijn.

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)

Inclusiecriteria gezonde proefpersonen:

- Volwassenen ouder dan 18 jaar
- Vrijwilligers moeten bereid zijn te tekenen voor informed consent
- Vrijwilligers moeten in staat zijn de afspraken die horen bij deelname aan de studie na te komen;

Inclusiecriteria patienten:

- Volwassenen ouder dan 18 jaar
- Alle patienten dienen gediagnostiseerd te zijn met actinische keratosen
- De behandelend arts heeft in samenspraak met de patient besloten dat behandeling met imiquimod 5% de voorkeur heeft
- Vrijwilligers moeten bereid zijn te tekenen voor informed consent
- Vrijwilligers moeten in staat zijn de afspraken die horen bij deelname aan de studie na te komen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

exclusiecriteria gezonde proefpersonen:

- kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar
- Vrijwilligers met psoriasis, of vrijwilligers die ooit psoriasis gehad hebben
- Vrijwilligers met andere inflammatoire huidaandoeningen, zoals bijvoorbeeld atopisch eczeem
- Vrijwilligers die in de laatste week zijn blootgesteld aan grote hoeveelheden zonlicht of UV-straling
- Vrijwilligers die immunosuppressiva gebruiken zoals prednison en methotrexaat
- Vrijwilligers met relevante co-morbiditeit
- Vrijwilligers die op het moment van deelname een geactiveerd immuunsysteem hebben door bijvoorbeeld de griep of een recente vaccinatie;

Exclusiecriteria patienten:

- Kinderen of adolescenten jonger dan 18 jaar
- Patienten met psoriasis, of vrijwilligers die ooit psoriasis gehad hebben
- Patienten met andere inflammatoire huidaandoeningen, zoals bijvoorbeeld atopisch eczeem
- Patienten die in de laatste week zijn blootgesteld aan grote hoeveelheden zonlicht of UV-straling
- Patienten die immunosuppressiva gebruiken zoals prednison en methotrexaat

- Patienten met relevante co-morbiditeit
- Patienten die op het moment van deelname een geactiveerd immuunsysteem hebben door bijvoorbeeld de griep of een recente vaccinatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-10-2011

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2011

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	ID
CCMO	NL36165.091.11