

Veranderingen van het microbioom bij patiënten met Ichthyosis Vulgaris.

Gepubliceerd: 30-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van ons onderzoek is om een microbioom analyse te maken van huid van patiënten met ichthyosis vulgaris (FLG +/-). Naast een beschrijvende inventarisatie van de bacteriële flora, zullen wij deze samenstelling vergelijken met de bacteriële...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Verhoorning en dystrofische huidaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36870

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veranderingen van het microbioom bij Ichthyosis Vulgaris.

Aandoening

- Verhoorning en dystrofische huidaandoeningen

Synoniemen aandoening

Ichthyosis Vulgaris, vissenschubziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Epidermis, Ichthyosis Vulgaris, Microbiom, Veranderingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Systematische analyse van het microbioom van patiënten met ichthyosis vulgaris.

De samenstelling van de microbiomen van de verschillende groepen zal met elkaar vergeleken worden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen-uitkomstmaten: Wij willen een celbank aanleggen van patiënten met ichthyosis vulgaris. Deze celbank zal dienen voor experimenten in het kader van de Zon MW Top subsidie, waarbij de barrièrefunctie van de huid wordt onderzocht in vitro.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ichthyosis vulgaris is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van een gestoord keratinisatieproces van de huid. Uit onderzoek is gebleken dat loss-of-function mutaties in het filaggrine gen de oorzaak zijn van ichthyosis vulgaris. Het precieze mechanisme waarop deze mutaties bijdragen aan de ontwikkeling van ichthyosis vulgaris is niet geheel opgehelderd.

Tevens heeft 60-70% van de patiënten met ichthyosis vulgaris ook atopisch eczeem. Recent onderzoek heeft laten zien dat filaggrine mutaties verantwoordelijk zijn voor 10-15% van alle atopische eczeem gevallen in de populatie. Beide ziekten hebben met elkaar gemeen dat ze geassocieerd zijn met een verandering in de huidbarrière.

Het is bekend dat bacteriën de potentie hebben om de huidbarrière te veranderen. Door recente ontwikkelingen in de moleculaire biologie is het nu mogelijk om een analyse te maken van de samenstelling van de bacteriële huidflora (het zogenaamde *microbioom*). Uit recent onderzoek blijkt dat er een grote inter-persoonlijke variatie bestaat in aanwezige bacteriële flora op de huid, en dat huidziekten gepaard kunnen gaan met veranderingen in het microbioom. Analyse van het microbioom van patiënten met atopisch eczeem en psoriasis is reeds verricht. De relatie tussen atopisch eczeem en filaggrine mutaties is nog niet onderzocht.

Mogelijkerwijs bestaat er een relatie tussen het microbioom en de filaggrine status. Aanwijzingen hiervoor zijn al reeds aangeleverd in muizen met een matriptase-deficiëntie (een protease die zorgt voor de omzetting van profilaggrine naar filaggrine). Bij deze muizen werd een verandering van het microbioom waargenomen.

In dit onderzoek zullen wij materiaal verzamelen om deze hypothese te onderzoeken.

References:

1. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, Zhao Y, Terron-Kwiatkowski A, Watson RM, Cassidy AJ, Goudie DR, Smith FJ, McLean WH, Irvine AD. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006 Aug; 126(8): 1770-5.
2. 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, Sergeant A, 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
3. Brown SJ, McLean WH. One Remarkable Molecule: Filaggrin. *Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132, 751-762
4. 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.
5. Scharschmidt TC, List K, Grice EA, Szabo R; NISC Comparative Sequencing Program, Renaud G, Lee CC, Wolfsberg TG, Bugge TH, Segre JA. Matriptase-deficient mice exhibit ichthyotic skin with a selective shift in skin microbiota. *J Invest Dermatol*. 2009 Oct; 129(10):2435-42

Doel van het onderzoek

Het doel van ons onderzoek is om een microbioom analyse te maken van huid van patiënten met ichthyosis vulgaris (FLG -/-). Naast een beschrijvende inventarisatie van de bacteriële flora, zullen wij deze samenstelling vergelijken met de bacteriële flora van gezonde personen (FLG +/-) en eerstegraads verwanten (FGL +/-).

Wij hopen aanwijzingen te verkrijgen over de betrokkenheid van micro-organismen bij deze aandoening. Inzichten in variaties van het microbioom van patiënten met ichthyosis vulgaris en/of atopisch eczeem kan mogelijk in de toekomst bijdragen tot het ontwikkelen van doelgerichte behandelingen.

Tevens willen wij een celbank aanleggen van keratinocyten van patiënten met ichthyosis vulgaris. Deze celbank zal dienen voor experimenten in het kader van de Zon MW Top subsidie, waarbij de barrièrefunctie van de huid wordt onderzocht.

Onderzoeksopzet

Het betreft hier een kleinschalige studie met een pilot karakter. Deze kan eventueel leiden tot een grotere cohort studie, bijvoorbeeld in atopisch eczeem patiënten (geen onderdeel van deze studie).

Wij willen een groep van 50 patiënten met de diagnose ichthyosis vulgaris benaderen voor het verzamelen voor genetisch en celbiologisch onderzoek. Naar verwachting zullen wij daar 20 patiënten van kunnen includeren in ons onderzoek. Daarvan zullen er ca. 10 over blijven die daadwerkelijk voldoen aan de criteria voor ichthyosis vulgaris. Inclusiecriteria zijn patiënten met ichthyosis vulgaris in de leeftijd van 18-65 jaar met zichtbaar aanwezige ichthyosis vulgaris. Van deze patiënten zal materiaal worden verzameld in de vorm van speeksel, huidswabs, keelswabs en huidbiopten. Vervolgens zal dit materiaal geanalyseerd worden in de vorm van histologisch onderzoek, DNA isolatie, genotypering door middel van PCR en gel-electroforese, immunohistochemie, celkweek en microbiom analyse.

Van patiënten met een bevestigde diagnose (moleculair en histologisch) zullen wij eerstegraads verwanten benaderen voor deelname aan het onderzoek. Het betreft dan alleen speekselafname en microbiomanalyse, maar geen bioptafname.

Het onderzoek bestaat uit de volgende experimentele groepen:

Groep 1: Gezonde controles (n=10) (deze informatie is reeds aanwezig)

Groep 2: Patiënten met ichthyosis vulgaris (n=50 die benaderd worden, n=10 voor uiteindelijke analyse)

Groep 3: Eerstegraads familieleden van patiënten met ichthyosis vulgaris (n=10)

Analyse van het huid microbiom

Analyses:

1. Genotypering van filaggrine status (speeksel DNA)
2. Histologische bevestiging van de diagnose (biopten van ichthyosis vulgaris patiënten)
3. Microbiom analyse van huid en keel (Ichthyosis vulgaris patiënten en eerstegraads familieleden)
4. Epidermale keratinocyten van ichthyosis vulgaris patiënten (10 in totaal) worden in kweek gebracht voor in vitro 3D huid modelkweken.

Groep 1

Deze groep zal bestaan uit al reeds verworven informatie van gezonde

vrijwilligers. Deze groep zal dienen om het microbioom van normale gezonde personen te vergelijken met het microbioom van patiënten met ichthyosis vulgaris.

Groepen 2 en 3

Vrijwilligers worden geworven via de database van het UMC St. Radboud en de database van het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen. Patiënten ontvangen een informatiebrief thuis waarin tevens een toestemmingsformulier zit bijgesloten. Een week na het versturen van de informatiebrief zullen wij patiënten telefonisch benaderen of ze instemmen met het onderzoek.

Indien de patiënt toestemt zal deze eenmalig uitgenodigd worden in het UMC St. Radboud. Hier wordt een beperkte anamnese afgenomen. Ook zullen in totaal vijf 3 mm huidbiopten worden afgenomen, welke dienen voor histologisch onderzoek en celkweek. Speeksel wordt afgenomen voor DNA analyse.

Daarnaast worden huidswabs en keelswabs afgenomen welke eveneens dienen voor analyse van het microbioom.

DNA-analyse zal uitgevoerd worden volgens standaardmethoden.

Vrijwilligers ontvangen een reisvergoeding op basis van openbaar vervoer met een vergoeding van €25,- voor speeksel en huidswab afname en een vergoeding van €12,- per afgenomen biopt (3 mm).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen 1 à 2 uur in het ziekenhuis aanwezig zijn voor anamnese en afname van materiaal. De patiënt zal hiervoor, afhankelijk van zijn woonplaats, enige tijd kwijt zijn met reizen. Afname van materiaal betreft: 5 biopten, huidswab, keelswab en speeksel.

Biopten zijn licht belastend vanwege pijn ten gevolge van de verdovingsinjectie, pijn/ongemak na afname van het biopt, kans op littekens en kans op infecties. Daarnaast kan een biopt cosmetisch belastend zijn. De overige methoden van materiaalafname zijn minimaal belastend.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 2
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 2
Nijmegen 6500 HB
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)

Patiënten met Ichthyosis vulgaris, leeftijd 18-65 jaar. Eerstegraads verwanten van patiënten met Ichthyosis Vulgaris in de leeftijd van 18 tot en met 65 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

<18 or >65 jaar. Exclusiecriteria zullen dezelfde zijn als geldend bij het humaan microbioomproject.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	08-01-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2012
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	NL41569.091.12