

Rubinstein-Taybi syndroom en keloiden

Gepubliceerd: 10-01-2012 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Er zijn hypothesen (verstoorte HAT activiteit; verstoorte TGFbeta signalling pathway) over de verstoring in functie van CREBBP/EP300 die leidt tot littekenvorming. Het doel van dit onderzoek is deze hypothesen te toetsen dmv moleculair-biologisch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38183

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rubinstein-Taybi syndroom en keloiden

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

jeukend litteken, keloid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: jeuk, keloiden, Rubinstein-Taybi syndroom, therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De klinische karakteristieken van keloiden

De histologische karakteristieken van keloiden

De moleculaire en cel-biologische karakteristieken van keloiden bij RTS, met name wat betreft de TGF-beta pathway en HAT functie

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Rubinstein-Taybi Syndroom (RTS) is een syndroom gekenmerkt door multiple congenitale afwijkingen en intellectuele achterstand. Dit syndroom wordt veroorzaakt door mutaties in CREBBP en zijn homoloog EP300. Een van de complicaties van RTS is de vorming van keloiden in 25-30% van de patienten. Keloiden zijn proliferatieve tumoren die ontstaan door een excessieve reactie van de huid op een trauma. Bij RTS patienten kan een kleine huidverwonding al resulteren in de vorming van keloiden. Keloiden kunnen de kwaliteit van leven ernstig beïnvloeden doordat ze klachten van jeuk en pijn veroorzaken.

Doel van het onderzoek

Er zijn hypothesen (verstoorte HAT activiteit; verstoorte TGFbeta signalling pathway) over de verstoring in functie van CREBBP/EP300 die leidt tot littekenvorming. Het doel van dit onderzoek is deze hypothesen te toetsen dmv moleculair-biologisch onderzoek in huidbiopten, en om gedetailleerde klinische informatie over keloïden bij patiënten met RTS te verkrijgen. Indien een van de hypothesen juist blijkt zal in een vervolgonderzoek medicamenteus geprobeerd worden keloïden te voorkomen of groei in bestaande keloïden te stoppen. Deze trial zelf is geen onderdeel van deze aanvraag.

Onderzoeksopzet

Literatuur studie

- a: RTS
- b: Keloiden
- c: Keloiden in RTS
- d. Keloiden in RTS en jeuk

Klinische studie:

1: Alle RTS patienten die bekend zijn bij de patienten verenigingen in Nederland, Noorwegen en United Kingdom zullen worden uitgenodigd om deel te nemen aan de studie via de desbetreffende patienten verenigingen.

2: Ouders/ andere wettelijk verantwoordelijken van de RTS patienten met keloiden kunnen aangeven deel te willen nemen via een speciaal e-mail adres.

3: Er zal worden gekeken of bij deze patienten de mutatie bekend is (bijong 3/4 van de patienten bekend)

4: Iedereen zal worden uitgenodigd om de polikliniek te bezoeken (in het desbetreffende land). De familie zal opnieuw op de hoogte worden gesteld van de studie en de mogelijkheid krijgen om vragen te stellen. Tevens worden zij gevraagd het informed consent te tekenen.

5: De klinische geschiedenis zal worden uitgevraagd middels 3 vragenlijsten (keloid; RTS; jeuk) die voor het polikliniek bezoek al worden toegestuurd aan de deelnemende families. Additionele vragen kunnen worden beantwoord.

6: Lichamelijk onderzoek zal worden uitgevoerd en de POSAS (Patient and Observer Scar Assessment Scale) zal worden afgenomen. Drie dimensies van het keloid zullen worden gemeten met een meetinstrument. Gestandaardiseerde foto's zullen worden genomen van de borst, schouders en rug. 10cc bloed zal worden afgenomen voor bepaling van jeuk parameters en indien nog niet bepaald, de moleculaire achtergrond van RTS.

7: Biopsieën (2mm) zullen worden afgenomen van 5 RTS patienten op 3 verschillende plaatsen: gezonde huid, actieve rand van het keloid met de gezonde huid en van het centrum van het keloid. Over de precieze plek zal van tevoren overleg zijn tussen de arts en de patient/ familie. Alle biopsieën worden afgenomen tijdens een narcose die patient om een andere reden krijgt. De biopsieën zullen worden opgeslagen mbv HAM F10 of een soortgelijk medium en binnen 24 uur naar het laboratorium gestuurd. Er zullen foto's worden genomen van de biopsie plaatsen, voor en na de biopsie. Follow-up wordt aangeboden aan de 5 patienten 6 en 12 maanden na de biopsie, om te bekijken hoe de plaatsen zich ontwikkelen. Er zal opnieuw gemeten worden en er zullen foto's worden gemaakt.

Moleculaire studie:

a: Een deel van het biopsie materiaal wordt gebruikt om fibroblasten te kweken volgens een gestandaardiseerd protocol.

b: Andere delen van het biopsie materiaal worden ingevroren voor mRNA en eiwit

expressie studies op de specifieke delen van de huid (normale huid, rand keloid-normale huid en keloid). Dit gebeurt ook na 1, 3 en 6 passages van de fibroblastenweek.

c: Expressie studies van CREBBP en EP 300 in de ingevroren biopten mbv kwantitatieve PCR.

d: Transcriptome analyse in zowel gekweekte cellen als ingevroren biopten op mRNA mbv deep sequencing (Illumina/ Solexa). Data analyse zal worden uitgevoerd (fold-change berekeningen, standaard statistische tests, ANOVA analyse en clustering). Bij de analyse van functie van differentially regulated genen sets zal gebruik worden gemaakt van Bioconductor en in-house software. Dit vraagt de Gene Ontology databases en bepaalt of ge-dereguleerde genen over gepresenteerd worden. Gegevens zullen ook vergeleken worden eerdere transcriptome sets in met groei factor gestimuleerde T98G cellen.

e: HAT functie: Momenteel wordt getest welke technieken het beste functioneren om dit in CREBBP te testen: een filter gebonden assay dat de overgang van radiogelabeld acetaat van acetyl CoA tot eiwit meet, of spectroscopische eiwit-gekoppelde assays die de HAT reactie naar verkleining van NAD⁺ door pyruvaat of alpha-ketoglutarate dehydroxygenase meet. Beide technieken hebben speciale eigenschappen en in een momenteel lopende voor-studie wordt bepaalt wat de beste methode is voor het huidige doel.

f: TGF-beta signalering zal worden bestudeerd in gekweekte cellen en ingevroren biopten door analyse van nucleaire localisatie van het P-SMAD2 door immuno fluorisering in cellen of door immunohistochemie. Ook expressie levels van TGF beta, TFGFR (Alk5), P-Smad2 en expressie van SMAD2 target genen (fibronectine, collageen type I, plasminogeen activator inhibitor 1 en matrix metalloproteinase 2) zullen worden bestudeerd door Western blotting en /of kwantitatieve PCR.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

De patient en begeleider wordt gevraagd om 3 gevalideerde vragenlijsten in te vullen. Er zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden, de POSAS (litteken score) wordt afgenomen en het keloid/ de keloiden zal/zullen gemeten en gefotografeerd worden. Bloedonderzoek (10cc veneus bloed) geschiedt ter bepaling van jeukparameters.

Van 5 patienten zullen een 3 tal 2 mm biopten worden afgenomen. Dit is van gezonde huid, de grens huid-keloid en het midden van het keloid. De plek van biopsie zal vantevoren met patient en ouder besproken worden. Alle biopten zullen worden afgenomen als de patient onder algehele anaesthesie is om andere redenen.

Risico's:

De biopsiewond die genomen wordt van normale huid heeft een kleine kans om zich tot een keloid te ontwikkelen, aangezien we dit biopt nemen van een plek op het lichaam waar zich normaal gesproken geen keloid vormt(het been). Het biopt uit het midden van het keloid zal het keloid ook niet vergroten. Alleen het biopt

dat genomen wordt op de rand keloid - gewone huid heeft een kans om tot verergering van het keloid te leiden. Dit biopt is essentieel voor het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
1105 AZ AMsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

meibergdreef 9
1105 AZ AMsterdam
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 het Rubinstein Taybi syndroom
Patienten met keloiden

Leeftijd 18 jaar of ouder

Schriftelijk informed consent

Voor de biopsie studie: the patient moet onder algehele narcose gaan voor een geplande interventie voor een andere reden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Het onvoldoende begrijpen van het doel van de studie door ouders/ verzorgende

Leeftijd < 18 jaar

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: 02-04-2012

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2012

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	ID
CCMO	NL33011.018.11