

Nieuwe behandelingen voor diarreeziekten

Gepubliceerd: 16-04-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Testen van de effectiviteit en potentie van nieuw ontwikkelde GC-C remmers en CFTR remmers in humaan darmepitheel .

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselinfecties
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39183

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling diarreeziekten

Aandoening

- Maagdarmsstelselinfecties
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

ETEC infectie, Reizigersdiarree

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Institute for OneWorld Health; iOWH (NGO)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bacteriële toxines, diarreeziekten, ETEC, guanylyl cyclases

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van 6 GC-C signaaltransductieremmers en 4 CFTR remmers op de GC-C-en AC- gemedieerde, CFTR-afhankelijke pro-secretoire respons van humaan colon, bepaald door ICM.

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van 6 GC-C signaaltransductieremmers op de GC-C onafhankelijk pro-secretoire respons van humaan colon, bepaald door ICM (off-target effects).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hyperactivering van het enzym guanylyl cyclase C (GC-C) gevolgd door overproductie van het signaalmolecuul cyclisch GMP in het darmslijmvlies speelt een cruciale rol in het ziektemechanisme van secretoire diarree (SD) en mogelijk ook bij het prikkelbare darm syndroom (IBS-d). Nieuw ontwikkelde antagonisten van GC-C hebben, zoals aangetoond bij vooronderzoek in gekweekte darmcellen en proefdieren, een gecombineerd anti-secretoir en pro-absorptief effect op zout-en water transport in de darm en kunnen mogelijk ook gebruikt worden om SD bij de mens te behandelen. Activering van GC-C en van het enzym adenylyl cyclase (AC) leiden beide tot de opening van (door het cystic fibrosis gen-gecodeerde) chloride kanalen (CFTR) in het darmepitheel. Farmacologische remmers van CFTR zullen dus naar verwachting zowel GC-C- als AC-geassocieerde vormen van SD, waaronder cholera, kunnen remmen maar dit is in de humane darm nog niet experimenteel aangetoond.

Doel van het onderzoek

Testen van de effectiviteit en potentie van nieuw ontwikkelde GC-C remmers en CFTR remmers in humaan darmepitheel .

Onderzoekopzet

Rectaalbiopten worden verkregen van gezonde proefpersonen (vrijwilligers). Het effect van de teststoffen op de GC-C-en AC-gemedieerde secretierespons van

het darmepitheel wordt onderzocht (ex vivo).

De teststoffen zijn geselecteerd op basis van effectiviteit en potentie in celmodellen van GC-C en AC gemedieerde pro-secretoire signaaltransductie en chemische diversiteit (ivm structuur-activiteit analyse). De ex vivo test wordt uitgevoerd door middel van de "intestinal current measurement" (ICM) techniek in micro-Ussing kamers.

In totaal worden 6 GC-C remmers en 4 CFTR remmers getest. Deze validatie experimenten leren of deze stoffen in natief humaan darmepitheel dezelfde remmende activiteit en potentie hebben als eerder aangetoond in cel- en diermodellen, en dus kandidaatstoffen zijn voor toekomstige klinische tests in vivo.

Inschatting van belasting en risico

The biopsafnameprocedure duurt doorgaans minder dan 15 minuten. Inclusief anamnese, neemt deelname 30 min in beslag. De biopsafname is niet pijnlijk, maar kan gepaard gaan met miniem bloedverlies. De procedure wordt veelvuldig uitgevoerd voor screening en onderzoek op het gebied van de ziekte van Hirschsprung en cystische fibrose. Uit deze ervaring kan afgeleidt worden dat het risico van nadelige effecten op de gezondheid van de proefpersoon verwaarloosbaar is.

De proefpersoon ondervindt geen direct voordeel van deelname.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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)

Leeftijd 18-55 jaar

Deelname na ondertekening patiententoestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leveraandoeningen; portale hypertentie

Bloedstollingsafwijkingen; gebruik anti-stollingsmiddelen

(Chronische) constipatie (indicatief voor vloeistof-secretiedefect)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-09-2013
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
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	NL40609.078.12