

De rol van het immuunsysteem in het Q-koortsvermoeidheidssyndroom

Gepubliceerd: 02-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Deze studie gaat onderzoeken of C. Burnetii inderdaad epigenetische veranderingen kan veroorzaken in monocytën en macrofagen, resulterend in een ander (meer pro-inflammatoir) cytokinenprofiel. Vervolgens zullen we deze epigenetische veranderingen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42442

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

QVS - Immunopathologie

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

Coxiella burnetii, Q-koorts

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Q-support (verlenen subsidie)

Overige ondersteuning: Stichting Q-support (verlenen subsidie; is GEEN opdracht)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunopathologie, Q-koorts, QVS, Vermoeidheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- Cytokine concentraties (IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ and TNF- α)
- Epigenetische veranderingen (histone modification H3K4me3).
- Transcriptoom analyse

Cytokine concentraties zullen worden gemeten middels ELISA kits. Epigenetische veranderingen worden onderzocht middels chromatine immunoprecipitatie.

Transcriptoom analyse zal worden uitgevoerd middels RNA sequencing en biostatistische pathway analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) is een periode van langdurige vermoeidheid welke ontstaat na een acute Q-koorts infectie. Zo'n 20% van alle patiënten die Q-koorts doormaken ontwikkelen vervolgens QVS, dit zorgt voor grote fysieke, en sociaal-economische, problemen bij de aangedane patiënten. Huidig onderzoek focust zich met name op nieuwe diagnostische en therapeutische mogelijkheden voor QVS. De etiologie van QVS blijft echter onduidelijk. Wij zouden graag de hypothese willen onderzoeken dat *Coxiella Burnetii* (de bacterie die Q-koorts veroorzaakt) epigenetische veranderingen kan veroorzaken in de monocyt en macrofagen die het willen klaren. Deze epigenetische veranderingen zouden de cellen op een dergelijke manier kunnen triggeren dat ze meer pro-inflammatoire cytokines gaan produceren. Dit kan vervolgens leiden tot een continue staat van inflammatie wat de lange periode van vermoeidheid kan verklaren.

Doel van het onderzoek

Deze studie gaat onderzoeken of *C. Burnetii* inderdaad epigenetische veranderingen kan veroorzaken in monocysten en macrofagen, resulterend in een ander (meer pro-inflammatoir) cytokinenprofiel. Vervolgens zullen we deze epigenetische veranderingen proberen te linken aan mRNA expressie in het bloed van QVS patienten en controles.

Onderzoeksopzet

Het gaat hier om een observationele case-control studie, waarin word gekeken of *C. Burnetii* epigenetische veranderingen kan veroorzaken in monocysten en macrofagen (resulterend in een ander cytokinenprofiel).

Deze studie bestaat grofweg uit twee onderdelen:

- In-vitro experimenten met Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC's) uit de buffy coats van gezonde vrijwilligers. Pre-incubatie van PBMC's met *C. Burnetii*, waarna ze worden gestimuleerd met verschillende Pathway Recognition Receptor (PRR) liganden, *C. Burnetii* of andere bacterien. Nadat de re-stimulatie van de PBMC's worden cytokineconcentraties in het supernatant gemeten van IL-6, IL-8, IL-10 en TNF- α . Tevens wordt de histonmodificatie H3K4me3 (gerelateerd aan epigenetische veranderingen) onderzocht middels chromatine immunoprecipitatie en qPCR.
- In-vitro experimenten zullen worden uitgevoerd in het bloed van QVS patienten, patienten met het Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS), patienten die Q-koorts succesvol hebben geklaard en gezonde vrijwilligers. We zullen PBMC's isoleren en vervolgens stimuleren met *C. burnetii*, andere bacterien en PRR liganden. Na deze stimulatie zullen we de pro-inflammatoire cytokine reacties (IL-6, TNF- α and IFN- γ) meten en vergelijken. Zo krijgen we een goed beeld van de hoeveelheid getrainde monocysten in de verschillende groepen. Als deze data is geanalyseerd, zullen we transcriptoom analyse uitvoeren in de leukocyten uit het bloed van patienten, waarna histonmodificaties (uit eerdere experimenten) mogelijk kunnen worden gelinkt aan mRNA expressies in-vivo.

Nadat informed consent is gegeven door patienten en controles, zal bloed worden afgenomen in 4 EDTA tubes van 10ml. Het RNA van de leukocyten kan vervolgens worden geïsoleerd (of eerst worden ingevroren voor latere analyse). RNA sequencing zal plaatsvinden nadat het RNA zorgvuldig is geïsoleerd en 'library preparation' is uitgevoerd. Dit gaat volgens protocollen van het BLUEPRINT-epigenome project en het illumine library preparation protocol.

Deze studie duurt 2 jaar. Patienten en controles zullen worden gerecruteerd op de polikliniek van het Radboudumc.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- Voor patiënten: bloedafname, indien mogelijk gedurende reeds geplande bloedafname (voor CFS en QFS patiënten), in de vorm van 4 EDTA buisjes van 10 ml.
- Voor controles: het zelfde als voor patiënten, samples worden enkel gebruikt voor onderzoeksdoeleinden zoals beschreven in het protocol.

Risico:

- Er zijn geen risico's verbonden aan deze studie, behoudens een lokaal hematoom ter plaatse van de venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Q-support (verlenen subsidie)

Rijnstraat 4
s-Hertogenbosch 5215 EK
NL

Wetenschappelijk

Stichting Q-support (verlenen subsidie)

Rijnstraat 4
s-Hertogenbosch 5215 EK
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)

Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS)

- Diagnose QVS volgens de landelijke LCI-richtlijn Q-koortsvermoeidheidssyndroom
- Score ≥ 40 op het onderdeel ernst van vermoeidheid van de Checklist Individual Strength (CIS)
- Ernstige functionele beperkingen op de Sickness Impact Profile (SIP-8) vastgesteld door een SIP totaal score ≥ 700
- Leeftijd 18 jaar of ouder; Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS):
- Diagnose CVS volgens CDC-criteria (www.cdc.gov/cfs)
- Score ≥ 40 op het onderdeel ernst van vermoeidheid van de Checklist Individual Strength (CIS)
- Ernstige functionele beperkingen op de Sickness Impact Profile (SIP-8) vastgesteld door een SIP totaal score ≥ 700
- Leeftijd 18 jaar of ouder; Doorgemaakte Q-koorts zonder blijvende klachten:
- Doorgemaakte acute Q-koorts (zonder blijvende klachten)
- Leeftijd 18 jaar of ouder; Gezonde, serologisch negatieve vrijwilligers:
- Negatieve Q-koorts serologie met immunofluorescentie assay IFA
- Leeftijd 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS):

- In de afgelopen 3 maanden of ten tijde van de acute Q-koortsinfectie immuunsuppressiva gebruikt
- Zwangerschap
- Antibiotica gebruik potentieel actief tegen *C. burnetii* voor een periode van minimaal 4 weken na de diagnose Q-koorts; Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS):
- In de afgelopen 3 maanden immuunsuppressiva gebruikt
- Doorgemaakte Q-koorts
- Chronische Q-koorts, volgens richtlijn 'Chronische Q-koorts' van het RIVM
- Vaccinatie voor Q-koorts
- Zwangerschap; Doorgemaakte Q-koorts zonder blijvende klachten:
- In de afgelopen 3 maanden of ten tijde van de acute Q-koortsinfectie immuunsuppressiva gebruikt
- Chronische Q-koorts, volgens richtlijn 'Chronische Q-koorts' van het RIVM
- Vaccinatie voor Q-koorts
- QVS of CVS
- Evidente somatische of psychiatrische morbiditeit
- Zwangerschap
- Antibiotica gebruik potentieel actief tegen *C. burnetii* voor een periode van minimaal 4 weken na de diagnose Q-koorts; Gezonde, serologisch negatieve vrijwilligers:

- In de afgelopen 3 maanden immuunsuppressiva gebruikt
- Doorgemaakte Q-koorts
- Chronische Q-koorts, volgens richtlijn 'Chronische Q-koorts' van het RIVM
- Vaccinatie voor Q-koorts
- QVS of CVS
- Evidente somatische of psychiatrische morbiditeit
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met 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:	30-11-2015
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement

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	NL52893.091.15