

500FG-DM project

Gepubliceerd: 29-10-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het hypothese van de studie is dat de gevoeligheid voor en de ernst van bepaalde infectie-en ontstekingsziekten kan worden verklaard door de interactie tussen het genoom, microbiom en immunologische reacties: levert aanwezigheid van polymorfismen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42705

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

500FG-DM

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunodeficiëntiesyndromen
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

diabetes type 1, suikerziekte

Aandoening

autoimmuunziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: STW project Biomarker Development Center

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunologie, Metaboloom, Microbioom, Transcriptoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Metadata: Lifestyle vragenlijst

DNA: Gene polymorfismen op DNA-niveau

Microbiome: Aanwezigheid van groepen van bacteriën

Fenotype: Specifieke populaties van cellen

Functionele gegevens: Cytokine productie

Secundaire uitkomstmaten

nvt op dit moment

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verscheidene factoren zijn aangetoond een cruciale invloed te hebben op de gevoeligheid en de uitkomsten van infecties en (auto) ontstekingsziekten: (1) de genetische samenstelling van het individu, (2) de koloniserende micro-organismen op de huid en slijmvliezen, en (3) variaties in de immuunrespons.

De kennis van DNA polymorfismen is een waardevol parameter om de risico's van veel belangrijke menselijke ziekten in te schatten. Onlangs hebben wij (en anderen) aangetoond dat polymorfismen in immuniteit-afhankelijke genen leiden tot verschillen in gevoeligheid voor schimmelziekten, bacteriële infecties zoals *Borrelia* of *Bacteroides*, artritis, of autoimmuun ziektes zoals inflammatoire ziekten zoals diabetes type 1.

Bij de verschillen in DNA patronen kon ook worden aangetoond dat de aanwezigheid van bepaalde micro-organismen in de darm (bijv. probiotische bacteriën) de cytokine productie en eventueel het klinische resultaat kunnen beïnvloeden. Alle gewervelde dieren hebben complexe gemeenschappen van

micro-organismen op de lichaamsoppervlakken, het zogenaamde microbiom of microbiota. De meeste van deze microben niet kweekbaar en daarom heeft 16S sequentieanalyse zich bewezen in het geven van belangrijke informatie over de complexiteit van microbiële gemeenschappen op de huid en slijmvliezen. De kennis over de variatie in de menselijke darm zal worden verhoogd in een tweede project genaamd het Human Microbiome project. Een zoektocht op PubMed geeft de exponentiële groei van deze discipline (0 in 1999 tegen 865 artikelen in 2011). Het microbiom werd aangetoond om waardevolle informatie over de oorsprong, leefstijl, de ontwikkeling van immuunreacties, infecties, metabole en auto-immuunziekten te geven. Naast microbiële patronen in de darm, werden urine en huidmonsters ook beschreven waardevolle informatie in gezondheid en ziekte te geven. Het kan worden aangetoond dat de microbiële componenten in het menselijk lichaam kunnen worden gerelateerd aan immuunresponsen of autoinflammatoire aandoeningen. Daarom is het aannemelijk om de verschillen in microbiële status en ziekten aan elkaar te koppelen.

Bij aanwezigheid of afwezigheid van bepaalde groepen microben tijdens ziekte kan het fenotype en functie van circulerende cellen ook verschillen tussen gezondheid en ziekte geven. Bij HIV / AIDS-patiënten is een typisch kenmerk van de ziekte verminderde CD4 + T-cel circulatie. Naast HIV / AIDS, werden verschillen in aantallen CD4 + T-cellen ook beschreven in bepaalde stadia van tuberculose, artritis, en de ziekte van Crohn. Naast T-cellen kunnen andere cellen, zoals dendritische cellen, ook hun fenotypische kenmerken bij ziekte laten zien.

Het vermogen van immuuncellen om cytokinen en chemokinen te produceren heeft zich bewezen zeer belangrijk te zijn in gezondheid en ziekte. Verschillen in cytokine productie werden gekoppeld aan diverse ziekten, waaronder ziekte van Lyme, de ziekte van Crohn, maar ook in schimmelinfecties met candida. Personen met veranderde cytokine reacties werden gerapporteerd als zeer gevoelig voor de ontwikkeling van bepaalde ziekten.

Ondanks het onderzoek dat elk van deze processen is gekoppeld aan de gevoeligheid voor ziekte, is praktisch niets bekend hoe zij elkaar beïnvloeden en hoe deze interactie betrekking heeft op verschillende ziekten. Met andere woorden, het is niet bekend of polymorfismen de samenstelling van het microbiom beïnvloeden en hoe deze twee factoren samen de immuunrespons van de gastheer kunnen aanpassen, en wat de gevolgen zijn voor de vatbaarheid voor infecties of (auto) ontstekingsziekten zoals diabetes type 1.

Daarom zullen we de door systeembioïologie en padenanalyse de interactie tussen DNA polymorfismen enerzijds, het microbiom van de huid, darmen en vagina, en de immuunrespons in een grote groep van patiënten met type 1 diabetes meten. De resultaten van deze studie kunnen vervolgens worden vergeleken met de resultaten van het 500FG project (2012-550), waar momenteel de resultaten van binnenkomen.

Doel van het onderzoek

Het hypothese van de studie is dat de gevoeligheid voor en de ernst van bepaalde infectie-en ontstekingsziekten kan worden verklaard door de interactie tussen het genoom, microbiom en immunologische reacties: levert aanwezigheid van polymorfismen verschillen op in microbiële samenstelling en zijn er verschillen in fenotypes van circulerende immuuncellen (is er veranderde cytokine productie).

Specifieke onderzoeksvragen zijn:

1. Beïnvloeden genetische variaties de immuunrespons en vervolgens de gevoeligheid of de ernst van de ziekte?
2. Is er een verschil in de samenstelling van het microbiom tussen gezonde mensen en patiënten met diabetes type 1 of in de diabetes patientengroep?
3. Wordt de kolonisatie met bepaalde klassen van micro-organismen beïnvloed door genetische polymorfismen van de gastheer?
4. Wat is het fenotype en functie van de circulerende cellen in patiënten, en wordt dit beïnvloed door de polymorfismen enerzijds en microbiom anderzijds?

Onderzoekopzet

De studie bestaat uit een case-control studie. De duur van de studie is 3 jaar en zal worden uitgevoerd in het Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboudumc), in samenwerking met de Harvard School of Medicine en het UMC Groningen. Patiënten zullen worden gerekruteerd uit het Radboudumc.

Inschatting van belasting en risico

Nadelen:

- Voor patiënten: afname van veneus bloed, zo mogelijk tijdens de reguliere bloedafname. Dit omvat een maximaal; 1 PaxGene buis a 8 ml, 6 EDTA-buisjes à 10 ml en 1 serum buis à 5 ml.

risico's:

- Geen andere risico's dan de lokale hematoom zijn gerelateerd aan veneuze punctie.

Voordeel:

Er zullen geen voordelen voor de proefpersonen zijn die deelnemen aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 8
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein zuid 8
Nijmegen 6525GA
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 ouder dan 18 jaar
Diagnose diabetes type 1 gebaseerd op klinische parameters met of zonder positieve anti-GAD test

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschap of het geven van borstvoeding op moment van inclusie
Leeftijd jonger dan 18 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-02-2016
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2015
Soort:	Amendement
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	NL54214.091.15