

Bestuderen van humane huidziekten met in vitro 3D gereconstrueerde huid

Gepubliceerd: 17-07-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

In dit project willen wij primaire keratinocyt cellijnen uit huidbiopten van geselecteerde huidziekten maken om hiermee 3D-huidconstructen te genereren. Bovendien zal het patiënten DNA worden gegenotypeerd voor genetische risicofactoren (psoriasis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46406

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

3D modellen voor huidziekten

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

ontstekingsziekten van de huid (eczeem en psoriasis) en genodermatosen (erfelijke huidziekten)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atopisch eczeem, Genodermatosen, Psoriasis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * De uitkomstmaten van de celkweekexperimenten zijn morfologie van de epidermis, en genexpressie van de epidermale cellen. Genexpressie analyse genereert kwantitatieve data (deltaCt waarden van de qPCR) gemeten in de verschillende 3D-huidequivalenten na stimulatie.
- * Histologie wordt semikwantitatief gescoord (intensiteit en lokalisatie van kleuring).
- * Voor zover mogelijk zullen relevante mutaties in risicogenen in kaart worden gebracht door gerichte genotypering van kandidaatgenen bij psoriasis en AD. In het geval van genodermatosen is meestal de oorzakelijke mutatie bekend via DNA diagnostiek.
- * Het effect van diagnose en genotype op genexpressieprofiel en histologie zal met multivariate technieken.

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Opheldering van ziekte etiologie en pathogenese wordt vaak gedaan met behulp van diermodellen of traditionele op cel-gebaseerde in vitro systemen. In experimentele dermatologie is het gebruik van driedimensionale (3D) gereconstrueerde huidmodellen een krachtig hulpmiddel gebleken om de biologie

van normale huid en die van huidziekten te onderzoeken. Dit heeft ons ertoe aangezet een onderzoeksproject op te starten om deze modellen te ontwikkelen en toe te passen, gericht op het oplossen van de onderliggende biologische genetische risicofactoren van psoriasis en atopische dermatitis (AD). Tevens willen wij de biologische functie van genen waarvan bekend is dat ze gemuteerd zijn bij zeldzame Mendeliaanse huidaandoeningen (genodermatosen) onderzoeken. De resultaten van dit project zullen bijdragen tot een beter begrip van het effect van genetische variatie op ziekten en tot kennis met betrekking tot genfunctie, en het kan bijdragen aan gepersonaliseerde therapeutische benaderingen.

Doel van het onderzoek

In dit project willen wij primaire keratinocyt cellijnen uit huidbiopten van geselecteerde huidziekten maken om hiermee 3D-huidconstructen te genereren. Bovendien zal het patiënten DNA worden gegenotypeerd voor genetische risicofactoren (psoriasis en AD) of causatieve mutaties (genodermatoses) om de biologische respons in vitro te analyseren in relatie tot genetische achtergrond.

Onderzoeksopzet

Patiënten die deelnemen aan de studie worden behandeld in de reguliere zorg. Inclusie van patiënten en het verzamelen van samples zal zoveel mogelijk op regelmatige polikliniekbezoeken worden uitgevoerd. Als er op deze manier niet genoeg patiënten kunnen worden geïnccludeerd, hebben we een lijst met vrijwilligers die zich hebben aangemeld voor deelname aan onderzoek en hebben toegestemd om benaderd te worden. Patiënten krijgen mondelinge en schriftelijke informatie over deelname aan deze studie, en er zal een *informed consent* (toestemmingsformulier) getekend worden.

* Van elke patiënt wordt speeksel verzameld ten behoeve van DNA-analyse, om ziekte specifieke kandidaat-genen te analyseren, bijvoorbeeld het FLG-genotype bij atopisch eczeem en het HLA-Cw6 en LCE3BC_del genotype bij psoriasis. In het geval van patiënten met een genodermatose zal de mutatie meestal bekend zijn en door ons worden bevestigd.

* Er worden 4 huidbiopten van 4 mm diameter afgenomen van patiënten die worden behandeld voor een chronische inflammatoire huidziekte (psoriasis en atopisch eczeem) en van patiënten met een genodermatose. Uit 3 biopten worden primaire keratinocyten geïsoleerd welke vervolgens gebruikt worden voor het genereren van 3D-huidequivalenten. Deze in vitro huidmodellen zullen verder gebruikt worden in het onderzoek naar pathogenese en therapierespons in relatie tot de genetische eigenschappen van de donor. Eén van de 4 afgenomen biopten zal worden gebruikt voor histopathologie, immunohistochemie, en gen expressie studies. Primaire humane keratinocyten van gezonde controles zijn al eerder verzameld. De in vitro huidmodellen zullen worden gebruikt om de pathogenese en

therapierespons te bepalen in relatie tot de genetische kenmerken van de gastheer. De huidconstructen worden in vitro geanalyseerd mbt genexpressie na stimulatie met ziektespecifieke inflammatoire cytokines (in het geval van psoriasis en atopisch eczeem). Uitlezing zal geschieden met kwantitatieve PCR (qPCR) op een groot panel aan genen. Deze data zullen worden geanalyseerd met multivariate analyse technieken. Verder zullen de in vitro huidconstructen ook met immunohistochemische kleuringen worden geanalyseerd mbt eiwit expressie en morfologie. Epidermale extracten kunnen worden gebruikt voor biochemische assays om de biologische routes te bestuderen die verstoord zijn, b.v. in constructen van genodermatosepatiënten.

Inschatting van belasting en risico

Het nemen van huidbiopten geeft een klein risico op (overmatige) bloeding na de biopsie, infectie van de biopsiewond en littekenvorming. Ondanks het feit dat biopsies op grote schaal worden uitgevoerd in de dagelijkse dermatologische praktijk, worden ernstige complicaties echter nauwelijks aangetroffen. Patiënten met de neiging om hypertrofische littekens te ontwikkelen, zullen worden uitgesloten van deze studie. Genetische analyses zullen zich richten op gemeenschappelijke genetische varianten (SNPs) en genetische varianten die verband houden met de pathofysiologische mechanismen van inflammatoire huidziekten (kandidaat-genen zoals FLG en LCE3B/C_del). *Whole exome* of *whole genome-sequencing* wordt niet uitgevoerd, dus er is geen risico op incidentele (genetische) bevindingen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Rene Descartesdreef 1
Nijmegen 6525GL
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Rene Descartesdreef 1
Nijmegen 6525GL
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 die leiden aan atopisch eczeem, psoriasis en genodermatosen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Als het waarschijnlijk is dat patiënten hypertrofische littekens ontwikkelen (er wordt patiënten gevraagd of ze na beschadiging van de huid wel/niet mooi genezen).

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:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	113
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
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	NL63882.091.18