

Heeft een gedereguleerde PI3K/Akt-sig-naalcascade invloed op het immuunsysteem van kinderen met syndroom van Down?

Gepubliceerd: 06-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

1. Het onderzoeken of de PI3K-AKT-sig-naalcascade overmatig is geactiveerd in kinderen met het DS wanneer vergeleken met gezonde leeftijdgenoten. 2. Het vaststellen van de snelheid van uitputting en apoptose van lymfocyten in kinderen met DS. 3. De...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46498

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Akt-signalering in het syndroom van Down

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Geactiveerde PI3K/Akt-sig-naalcascade, immunofenotype

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: Salaris van de (lokale) instelling voor de onderzoeksmedewerkers.

Daarnaast zal financiering uit lokale fondswerving worden aangevraagd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AKT-signaalcascade, immunologie, kinderen, syndroom van Down

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Gedereguleerde AKT fosforylatie assays.

Secundaire uitkomstmaten

B- en T-cel subset veranderingen, snelheid van apoptose, vermoeidheid van lymfocyten en immuunglobuline profiel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het syndroom van Down (DS) is geassocieerd met een hogere prevalentie van auto-immuun aandoeningen en infecties. Ernstige respiratoire infecties zijn daarnaast een van de meest voorkomende doodsoorzaken in DS. Gedetailleerde kennis over het afwijkende immuunsysteem van DS en de vatbaarheid voor infecties daardoor is schaars. Patiënten met het geactiveerde PI3K-* syndroom (APDS) hebben een immunologisch fenotype en klinische presentatie die overeenkomsten vertoont met die van patiënten met DS. Het mechanisme dat verantwoordelijk is voor APDS is de overmatige activatie van de PI3K-AKT-signaalcascade. Ook bleek uit eerder onderzoek dat er overmatige activatie was van deze signaalcascade in de frontale cortex bij DS to.v. gezonde. Onze hypothese is dat het veranderde immuunsysteem van kinderen met het syndroom van Down gedeeltelijk kan worden verklaard door de toegenomen activiteit van de PI3K-AKT-signaalcascade, welk het risico op infecties - zoals ernstige respiratoire infecties - verhoogt.

Doel van het onderzoek

1. Het onderzoeken of de PI3K-AKT-signaalcascade overmatig is geactiveerd in kinderen met het DS wanneer vergeleken met gezonde leeftijdgenoten. 2. Het vaststellen van de snelheid van uitputting en apoptose van lymfocyten in kinderen met DS. 3. De vaststellen van de associatie tussen de AKT-cascade en het niveau van antilichaam deficiëntie en klinische symptomen in kinderen met

DS.

Onderzoeksopzet

Observationeel non-interventioneel cohort onderzoek met een dwarsdoorsnede design waarbij de immunologische karakteristieken van kinderen met DS worden vergeleken met die van gezonde leeftijdgenoten (n=42). De resultaten worden vergeleken met data van APDS patiënten als zijnde model van bewezen PI3K-AKT over-activatie (gepubliceerde data).

Inschatting van belasting en risico

Klinische data zal verzameld worden tijdens de reguliere klinische polikliniek bezoeken. De (extra) bloedsample zal worden verkregen op een moment dat er bloed wordt afgenomen t.b.v. de reguliere zorg. In de controle groep zal (extra) bloed worden afgenomen uit een perifere infuus welk geplaatst is voor klinische redenen (kleine chirurgische ingreep). Er is geen extra risico voor de deelnemers gezien deelname aan de studie niet resulteert in een extra interventie.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545 AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545 AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd tussen 1 maand en 18 jaar;
- Voor kinderen met het syndroom van Down: diagnose d.m.v. chromosoom analyse;
- Voor gezonde controles: ondergaat een (kleine) chirurgische ingreep;
- Gewicht >5kg;
- Informed consent door ouder(s)/verzorger(s) met gezag en/of de proefpersoon (volgens de WGBO).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve infectieziekte (viraal of bacterieel), m.u.v. milde bovenste luchtweginfectie zonder koorts;
- Elke vorm van maligniteit, inclusief lymfoproliferatieve ziekte (m.u.v. plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom van de huid welk behandeld is en zonder tekenen dat er sprake is van een recidief);
- Mozaïek vorm van het syndroom van Down;
- Behandeling met profylactische antibiotica, monoklonale antilichamen of immunosuppressieve medicatie ten tijde van inclusie;
- Auto-immuunaandoeningen anders dan die geassocieerd zijn met het syndroom van Down;
- Voor gezonde controles: bekend met recidiverende luchtweginfecties en/of een kleine chirurgische ingreep krijgen in het KNO gebied voor deze reden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-05-2018
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) metc-ldd@lumc.nl

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	NL63464.098.17