

Het huidmicrobioom bij X-gebonden recessieve ichthyosis en autosomaal recessieve congenitale ichthyosis.

Gepubliceerd: 06-08-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire doel: Het hoofddoel van dit onderzoek is analyseren of de microbioom samenstelling van aangedane huid anders is ten opzichte van de niet-aangedane huid in XRI en ARCI.

Secundaire doelen: (1) Onderzoeken wat de compositie van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Huidmicrobioom bij XRI en ARCI

Aandoening

- Huid- en onderhuidswaefsel-aandoeningen, congenitaal
- Verhoorning en dystrofische huidaandoeningen

Synoniemen aandoening

X-gebonden recessieve ichthyosis en autosomaal recessieve congenitale/schubbenhuid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ARCI, Huidmicrobioom, Ichthyosis, XRI

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat zal zijn om een **overzicht te maken van de relatieve aanwezigheid van de verschillende bacteriële genera in de aangedane en niet-aangedane huid van patiënten met XRI en ARCI.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- 1) Overzicht van de verschillende bacteriële genera in XRI en ARCI, en in verschillende klinische fenotypes van ARCI.

- (2) Samenstelling van het huidmicrobioom van XRI- en ARCI-patiënten vergeleken met gezonde individuen en patiënten met atopisch eczeem en/of ichthyosis vulgaris.

- (3) Identificatie en isolatie van specifieke klinische XRI- en ARCI-bacteriesoorten voor toekomstige vervolgstudies met betrekking tot de pathogenese van ichthyosis.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ichthyosis is een groep van erfelijke, chronische huidziektes waarbij het keratinisatieproces van de huid is verstoord. Deze zijn te classificeren als ichthyosis vulgaris (IV), X-gebonden recessieve ichthyosis (XRI), autosomaal recessieve congenitale ichthyosis (ARCI), epidermolytische ichthyosis (EI) en syndromale ichthyosis. In de groep van ARCI worden patiënten daarnaast traditioneel ook onderverdeeld naar klinisch fenotype, namelijk lamellaire ichthyosis (LI; gegeneraliseerde, dikke, bruine schilfers), congenitale ichthyosiforme erythrodermie (CIE; gegeneraliseerd erytheem met fijne witte schilfers) en de zeldzame harlekijn ichthyosis (premature neonat met zeer rigide collodionmembraan, hoge kans op complicaties en mortaliteit). De behandelopties voor ichthyosis zijn beperkt en vaak onvoldoende effectief (Mazereeuw-Hautier et al., 2019). De kwaliteit van leven is afhankelijk van de ziekte ernst, die bij IV en XRI kan variëren van mild tot ernstig en bij ARCI van matig tot ernstig. Studies tonen dat alle vormen van ichthyosis een duidelijk afgenomen kwaliteit van leven geven (Troiano et al., 2020). De pathofysiologie van ichthyosis is nog niet volledig opgehelderd. Alle vormen van ichthyosis leiden tot abnormale epidermale differentiatie en desquamatie van de huid. AE is sterk geassocieerd met IV, de meest voorkomende vorm van ichthyosis (Oji et al., 2010). De Th2 as speelt een belangrijke rol bij AE, waarbij IL-4 en IL-13 het inflammatoire profiel domineren. De eerste onderzoeksresultaten naar andere varianten van ichthyosis tonen een IL-17 predominant immuunprofiel (Paller et al., 2010; Czarnecki et al., 2018). Bij veelvoorkomende huidziekten zijn huidmicrobiota, en dan met name veranderingen in de samenstelling hiervan (ofwel: dysbiose), in verband gebracht met de pathogenese van deze aandoeningen. Deze dysbiose kan het resultaat zijn van een veranderde samenstelling van de bacteriële compositie, een verstoorde immuunrespons naar hen, of beide. Dit zou een drijvende factor kunnen zijn in ontstekingsziekten van de huid zoals bij AE en psoriasis (Zeeuwen et al., 2013). Onderzoeksresultaten naar het huidmicrobioom van psoriasis patiënten zijn echter tegenstrijdig en hebben niet geleid tot identificatie van een psoriasis-specifiek microbioom (Alekseyenko et al., 2013; Assarsson et al., 2018; Fahlen et al., 2012; Gao et al., 2008; Loesche et al., 2018; Tett et al., 2017). In het geval van AE worden wel duidelijke verschillen gevonden in het huidmicrobioom ten opzichte van gezonde vrijwilligers, namelijk afname van de microbiële diversiteit, afname van commensale bacteriën en overgroei van *Staphylococcus aureus* (Fyhrquist et al., 2019; Kong et al., 2012). Het is echter nog onduidelijk of deze dysbiose van het huidmicrobioom leidt tot ziekte, of dat juist de veranderde huidomstandigheden (laesies) de oorzaak zijn voor de veranderde microbiota-samenstelling van de huid. Beïnvloeding van het huidmicrobioom bij patiënten met AE kan wel leiden tot verbetering van de ziekte ernst. Er is gerapporteerd dat behandeling met verdunde bleekbaden bij deze patiënten de kolonisatie van *Staphylococcus aureus* tegengaat en de ernst van AE vermindert (Huang et al., 2009). Verder heeft gebruik van corticosteroïden en immunosuppressiva aangetoond dat het de huidontsteking en *Staphylococcus aureus* kolonisatie bij AE vermindert (Gonzalez et al., 2016; Hung et al., 2007). Recentelijk is gevonden dat behandeling met koolteer leidt

tot afname van de hoeveelheid *Staphylococcus* species en een toename van de hoeveelheid *Cutibacterium* species, wat duidt op een verschuiving van de microbiota-samenstelling naar die van gezonde controles (Smits et al., 2020). Ook in vivo modulatie van cutane microbiota middels transplantatie van huidmicrobiota en topicale toepassing van pre- en probiotica vindt inmiddels zijn weg naar onderzoekstoepassingen (Myles et al., 2018). Met betrekking tot ichthyosis is tot nu toe slechts één studie gepubliceerd. Hierin werd aangetoond dat filaggrine-deficiëntie de microbiota-samenstelling van niet-eczemateuze huid van IV patiënten beïnvloedt, met name een verminderde hoeveelheid aan Gram-positieve anaerobe coccen (GPAC) ten opzichte van gezonde controles (Zeeuwen et al., 2017).). Middels dit project willen we de kennis over het huidmicrobioom bij XRI- en ARCI-patiënten aanvullen, en hiermee mogelijk ook een nieuwe therapeutische ingang creëren.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het hoofddoel van dit onderzoek is analyseren of de microbioom samenstelling van aangedane huid anders is ten opzichte van de niet-aangedane huid in XRI en ARCI.

Secundaire doelen:

(1) Onderzoeken wat de compositie van het huidmicrobioom XRI en ARCI patiënten is en bekijken of er een onderscheid gemaakt kan worden tussen de verschillende klinische fenotypen van ARCI gebaseerd op de samenstelling van het huidmicrobioom

(2) Het vergelijken van de samenstelling van het huidmicrobioom van XRI en ARCI patiënten met (al bestaande data van) gezonde individuen en patiënten met atopisch eczeem en/of ichthyosis vulgaris.

(3) Tevens willen we exploreren of er specifieke klinische XRI en ARCI bacteriële isolaten kunnen worden geïdentificeerd voor toekomstige follow-up studies.

Onderzoekopzet

We zullen een transversale studie met een verkennend karakter uitvoeren bij een populatie van patiënten met XRI en ARCI. De verwachte studieduur is 24 maanden en wordt uitgevoerd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum +.

In eerste instantie bestuderen we fotodocumentatie van 20 XRI- en 20 ARCI-patiënten uit de MUMC + -database om de meest en minst aangetaste huidlocaties te identificeren. Voor elke patiënt beoordelen we anatomische locaties zoals onderbeen, dij, enz., Gebruikmakend van de investigator global assessment score (0-4) (Vahlquist et al., 2013). Op deze manier selecteren we het gemiddeld meest en minst aangedane gebied in deze patiëntengroep. De

bemonsteringsplaats wordt zo uniform gemaakt voor alle patiënten. Bij de patiënten zullen twee monsters worden genomen van de meest aangedane huid en twee monsters van de minst aangedane huid, dus 4 monsters per patiënt van in totaal 60 patiënten. Van elke huidlocatie wordt één monster gebruikt voor microbiota-analyse (V3-V4 16S rRNA-marker gene Illumina Sequencing). Dit zal inzicht geven in de bacteriële taxa en hun relatieve overvloed. Het andere monster wordt gebruikt voor bacteriële culture op bloedagarplaten onder aërobe en anaërobe omstandigheden. Bacteriekolonies zullen worden geselecteerd (op morfologie, kleur, grootte) en bewaard bij -80 ° C voor toekomstige experimenten.

Inschatting van belasting en risico

De procedure is het afnemen van een huiduitstrijkje. Het huiduitstrijkje zal de huid alleen aanraken en zal de huid niet dieper penetreren en niet pijn doen. Dit heeft minimaal tot geen risico voor de patiënt. Verder zal de procedure plaatsvinden tijdens een regulier polikliniekbezoek dus is er geen extra tijdsbelasting aan gebonden.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiëntengroep:

Patiënten $\geq$ 16 jaar met een klinisch en middels Sanger, molecular inversion probes en/of whole exome sequencing genetisch bevestigde vorm van:

- X-gebonden recessieve ichthyosis: met een mutatie in of deletie van het STS gen
- autosomaal recessieve congenitale ichthyosis: met mutaties in het ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CERS3, CYP4F22, LIPN, NIPAL4, PNPLA1, SDR9C7, SLC27A4, SULT2B1, ST14 of TGM1 gen.

Controle groepen:

Huid microbiom data van gezonde proefpersonen en patiënten met AD en/of IV $\geq$ 18 en $\leq$ 65 jaar oud, die informed consent hebben gegeven voor het gebruik van hun gegevens in toekomstig wetenschappelijk onderzoek.

Deze patiënten zijn al geïncludeerd in een andere studie goedgekeurd door de CMO regio Arnhem-Nijmegen (registratienummer NL41569.091.12). Dr. P.L.J.M. Zeeuwen, onderdeel van ons onderzoeksteam, was een van de hoofdonderzoekers. De voorgaande studie vergeleek huidmicrobiom data tussen gezonde vrijwilligers en patiënten met atopische dermatitis en ichthyosis vulgaris (gepubliceerd in Zeeuwen et al., 2016). Het doel van de huidige studie is in lijn met het informed consent gegeven door de proefpersonen, aangezien we deze data zullen gebruiken om deze te vergelijken met de verkregen huidmicrobiom data van onze patiënten met X-gebonden recessieve ichthyosis en autosomaal recessieve congenitale ichthyosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Body Mass Index groter dan of gelijk aan 35 of minder dan of gelijk aan 18.
- Gebruik van een van de volgende geneesmiddelen in de afgelopen 6 maanden: o systemische antibiotica (intraveneus, intramusculair of oraal);

- o orale, intraveneuze, intramusculaire, nasale of inhalatiecorticosteroïden;
- o cytokines;
- o methotrexaat of immunosuppressieve cytotoxische middelen;
- o grote doses commerciële probiotica die worden geconsumeerd (meer dan of gelijk aan 10⁸ CFU organismen per dag) - inclusief tabletten, capsules, zuigtabletten, kauwgom of poeders waarin probiotica een hoofdbestanddeel is. Gewone voedingscomponenten zoals gefermenteerde dranken / melk, yoghurt, voedingsmiddelen zijn niet van toepassing.
- Gebruik van topische antibiotica, antischimmel- of topische steroïden in de afgelopen 7 dagen.
- Bevestigde of vermoedelijke staat van immunosuppressie of immunodeficiëntie (primair of verworven) inclusief HIV infectie
- Voorgeschiedenis van actieve ongecontroleerde gastro-intestinale stoornissen of ziekten, waaronder:
 - o inflammatoire darmziekte (IBD) waaronder colitis ulcerosa (licht-matig-ernstig), de ziekte van Crohn (licht-matig-ernstig) of onbepaalde colitis;
 - o prikkelbare darmsyndroom (IBS) (matig-ernstig);
 - o aanhoudende, infectieuze gastro-enteritis, colitis of gastritis, aanhoudende of chronische diarree met onbekende etiologie, Clostridium difficile-infectie (recidiverend) of Helicobacter pylori-infectie (onbehandeld);
 - o chronische obstipatie.
- Vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2021
Aantal proefpersonen:	80

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

06-08-2021

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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

NL76168.068.21