

De rol van SNARE eiwit genen in de regulatie van de Von Willebrand Factor concentratie en andere stollingsfactoren

Gepubliceerd: 30-11-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van de studie is om het effect van genetische variaties in SNARE eiwit genen op de VWF concentratie te onderzoeken onder fysiologische omstandigheden. Daarnaast zullen we het effect van deze genetische variaties op andere eiwitten, die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36387

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SNARE proteïnen en VWF

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

trombofilie, verhoogde stollingsneiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Trombosestichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Genetica, Inspanning, SNARE eiwitten, Von Willebrand Factor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het VWF gehalte in het bloed zal veranderen na inspanning. De veranderingen in concentratie zullen per genotype verschillen. Wij verwachten een stijging van 60% van de VWF concentratie na inspanning en een verschil van 300% tussen de genotypen.

Secundaire uitkomstmaten

Andere stollingsparameters en eiwitten die uitgescheiden worden door WPBs. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat de niet-invasieve AGE-reader meting correleert met atherosclerotische processen: mogelijk beïnvloeden AGE-waarden ook de endotheelfunctie en derhalve indirect het vrijkomen van VWF.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Von Willebrand Factor is een eiwit in het bloed, dat een belangrijke rol heeft tijdens de bloedstolling. Een te hoge von Willebrand Factor concentratie in het bloed is gerelateerd aan een hogere kans op het krijgen van een hart- en/of herseninfarct, zoals reeds in eerdere studies is aangetoond. Op dit moment is het nog deels onduidelijk welke processen of factoren VWF concentraties in het bloed bepalen. Van verschillende omgevingsfactoren weten we al dat zij de VWF concentratie in het bloed beïnvloeden, zoals roken, zwangerschap en ontstekingen. Daarnaast wordt de VWF concentratie voor een groot deel bepaald door genetische factoren. Recent heeft een meta-analyse van genomische associatie studies van het CHARGE consortium twee nieuwe genen ontdekt, STXBP5 en STX2, die sterk geassocieerd waren met VWF plasma gehalten. Deze genen coderen voor eiwitten, die betrokken zijn bij de regulatie van allerlei secretie processen, zoals Weibel Palade Body (WPB) exocytose. WPBs en alpha-granules kunnen grote hoeveelheden VWF moleculen afgeven aan de

circulatie als gevolg van endotheel activatie. Endotheel activatie ontstaat onder andere bij atherosclerose en arteriële thrombose. Op dit moment is het onbekend hoe de SNARE eiwitten de VWF concentratie precies reguleren en hoe deze eiwitten kunnen bijdragen aan het ontstaan van arteriële thrombose.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om het effect van genetische variaties in SNARE eiwit genen op de VWF concentratie te onderzoeken onder fysiologische omstandigheden. Daarnaast zullen we het effect van deze genetische variaties op andere eiwitten, die uitgescheiden worden door de WPBs en alfa-granules, en stollingsparameters onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Observationele studie in een populatie van 100 gezonde mannen en vrouwen in de leeftijd van 18-35 jaar. Deelnemers zullen geworven worden gedurende 8 maanden via advertenties in het faculteitsgebouw en het Erasmus MC en in het Erasmus Magazine.

Tijdens het bezoek aan het ziekenhuis zal een korte anamnese worden afgenomen en zal er een kort lichamelijk onderzoek worden gedaan (lengte, gewicht, bloeddruk). Het onderzoek zal bestaan uit het doen van een fiets ergometer test gedurende ongeveer 20 minuten. De test begint met een warming-up periode van 4 minuten. Daarna zal de weerstand op de fiets elke 2 seconden met 2 watt toenemen totdat maximale inspanning is bereikt. Tot slot volgt een cooling-down van 5 minuten. Tijdens het fietsen vindt er continue ECG registratie plaats en zal de VO2 worden gemeten. Voor en na het fietsen zal er bloed afgenomen worden voor stollingsonderzoek.

Daarnaast wordt door middel van een AGE-reader de autofluorescentie van de huid gemeten. De mate van schade (door b.v. atherosclerose of een hoge suikerspiegel) aan het onderhuids bindweefsel, doet de autofluorescentie van de huid toenemen. De meting wordt verkregen door de onderarm op het apparaat te leggen, waarna het apparaat kortdurend de huid met UV-licht belicht. De meting neemt ca. 1 min in beslag en is verder niet belastend voor de proefpersoon.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers komen eenmaal naar het ziekenhuis. Tijdens dit bezoek zal een anamnese afgenomen worden en een kort lichamelijk onderzoek worden verricht. Er zal op 2 verschillende tijdstippen bloed afgenomen worden, voor de ergometer test en direct aansluitend aan de test (totaal 45 mL. bloed). Het bloedprikken kan leiden tot kleine bloedingen of hematomen. Deelnemers doen een fietsergometertest waarbij flinke inspanning geleverd moet worden gedurende ongeveer 20 minuten. Tijdens de test is er een continue ECG registratie en wordt de VO2 gemeten, zodat de test veilig is.

Er zijn geen nadelige gevolgen van de AGE-reader meting.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230, kamer L-435
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230, kamer L-435
3015 CE Rotterdam
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)

- mannen en vrouwen
- 18-35 jaar oud
- Caucasiërs

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- bekende cardiovasculaire risicofactoren, zoals hypertensie, diabetes, hypercholesterolemie, obesitas of een positieve familie anamnese]
- Roken
- Gebruik van medicijnen, die het VWF gehalte kunnen beïnvloeden, zoals statines, beta-blokkers etc. (Anti-conceptie pil is wel toegestaan.
- Maligniteit
- Lever- of nierfalen
- Zwangerschap
- Indien de deelnemer niet geïnformeerd wil worden over onverwachte bevindingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-03-2011

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL32877.078.10