

FGF19 in obstructieve cholestase: het ontrafelen van het signaal

Gepubliceerd: 26-10-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het onderzoeken van FGF19 signalering en metabole en functionele gevolgen van een verstoorde enterohepatische kringloop bij patiënten met obstructieve cholestase.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43449

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FOCUS

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Obstructieve cholestase

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholestase, FGF19, galzout signalering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Netto-orgaan flux van FGF19 over de buikorganen berekend door het meten van FGF19 concentraties in menselijk plasma met behulp van een enzym-gekoppelde immuno-Assay (ELISA) in de drie groepen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn expressie van genen in verband met galzout en FGF19 signalering in enterohepatische weefsels (lever, jejunum, galblaas, galwegen en wit vetweefsel), genen betrokken bij glucose en lipiden homeostase, FGF19 concentraties in de gal, darmflora, cholestatische jeuk en galzouten samenstelling in de urine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Galzouten zijn signaalmoleculen die diverse metabole en functionele processen beïnvloeden. Galzouten oefenen deze functies uit door activering van nucleaire (bijv FXR) en plasmacel membraangebonden receptoren (bv TGR5), die in verschillende weefsels tot expressie komen (bijvoorbeeld lever, dunne darm, colon, nieren en galblaas). Galzouten reguleren eigen biosynthese door het regelen van de transcriptie van de hepatische galzout synthetisch enzym CYP7A1. Twee routes zijn betrokken bij de negatieve terugkoppeling van galzout synthese: i) de lever FXR-SHP pathway en ii) het ileum FXR-FGF19 pathway. Studies toonden aan dat de laatste meer prominent is in de ondrukking van CYP7A1. Dus galzouten worden in de lever aangemaakt, uitgescheiden in de gal, en na contractie van de galblaas in de proximale dunne darm terechtkomt (om te helpen bij de vetabsorptie en spijsvertering) en weer worden opgenomen in de terminale ileum om via portal bloed terug te keren naar de lever. Galzouten geabsorbeerd uit de intestinale lumen door de ileocyte, activeert FXR. Dit induceert de expressie van een enterokine, FGF19, die via portaal bloed naar de lever signaleert en aan zijn receptor bindt. Deze receptor activeert een intracellulaire signaleringsroute die galzout synthese onderdrukt. De FXR / FGF19 signaleringsroute is het onderwerp van de huidige studie.

Patiënten met obstructieve cholestase (= ophoping van gal), bijv. veroorzaakt door kwaadaardige tumoren (bv pancreaskanker, cholangiocarcinoma) hebben een verstoorde enterohepatische cyclus. Obstructieve cholestase wordt geassocieerd met i) darmbarrièrefalen disfunctie, ii) endotoxemie, iii) bacteriële overgroei en iv) leverbeschadiging. Eerdere studie toonde aan dat FGF19 tot expressie in de lever van patiënten met obstructieve cholestase. Echter, kennis van de bijdrage van FGF19 eiwit door de darm in obstructieve cholestase is tot dusver onbekend. Voorlopige bevindingen lieten zien dat FGF19 wordt geproduceerd door de portal gedraineerde organen van niet-cholestatische patiënten die een leveroperatie ondergaan. De inter-orgaan signalering van FGF19 tijdens een onderbroken enterohepatische kringloop is nog niet gekarakteriseerd en ook de metabole en andere functionele effecten van verstoorde FGF19 signalering tijdens cholestase is niet opgehelderd.

De hypothese is dat de FXR-FGF19 pathway is verstoord bij patiënten met obstructieve cholestase en dit leidt tot orgaanschade en metabole stoornissen. We postuleren dat FGF19 niet door de terminal ileum onder omstandigheden van obstructieve cholestase wordt geproduceerd, maar door de lever en dit beïnvloedt metabole processen.

Het doel van deze studie is om FGF19 signalering bij patiënten met cholestase in vergelijking met niet-cholestatische patiënten of post-cholestatische patiënten (uitgelekt patiënten) door het berekenen van stromen over de portal afgevoerd organen te onderzoeken. Ten tweede willen we de metabole en functionele gevolgen (glucose, lipiden homeostase, cholestatische jeuk, darmbarrièrefunctie) van een verstoorde FXR-FGF19 route bij de mens onderzoeken. Deze studie zal nieuwe inzichten kunnen verschaffen die kunnen leiden tot potentiële therapeutische strategieën voor patiënten met een verstoorde enterohepatische kringloop (bijv cholestatische leverziekten).

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van FGF19 signalering en metabole en functionele gevolgen van een verstoorde enterohepatische kringloop bij patiënten met obstructieve cholestase.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve multi-center observationele studie ter vergelijking van niet-cholestatische patiënten (controlegroep), post-cholestatische patiënten met een biliaire stent (herstelde enterohepatische kringloop groep) met cholestatische patiënten (cholestatische groep).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten gepland voor een Whipple procedure worden geïncludeerd. Informed

consent zal worden verkregen, hetzij op polikliniek of op de dag van opname, meestal een dag voor de operatie. Patiënten zullen dan ook tijd hebben om vragen te stellen.

Bloed van deze patiënten zal worden verkregen tijdens de operatie onder narcose van de poortader, leverader, vena mesenterica superior en inferior, milt ader, nierader en de arterie radialis. De experimentele set-up bestaat uit 1 keer arteriële bloedafname (10 ml) en 1 keer intra-abdominale bloedafname (6x10ml), die maximaal 70 ml in totaal. Tijdens de operatie wordt de bloedstroom gemeten van de poortader en de leverslagader om de netto fluxen correct te kunnen berekenen. De poortader en de leverslagader zijn makkelijk toegankelijk tijdens operatie om mbv de Transonic flowmeter de bloedstroom te meten. Geen risico's geassocieerd met het meten van deze bloedstromen.

Daarnaast zal gal gesampeld worden tijdens de operatie (4 ml) uit de galblaas of ductus hepaticus, en bipten van de lever (1), galblaas (1), jejunum (1), galwegen (CBD, 1) en wit vetweefsel (WAT, vanuit drie locaties, onderhuids, omental en viscerale vetweefsel voor genexpressie studies van genen. Preoperatieve ontlasting en urine, en jejunale inhoud tijdens de operatie zullen worden verzameld voor een gedetailleerde analyse van de microbiota / galzouten samenstelling om het effect van obstructieve cholestase op deze parameters te onderzoeken. De patiënten worden beoordeeld op de ernst van jeuk dmv een vragenlijst (visueel analoge schaal en 5D jeuk schaal) op de dag voor de operatie.

De toegepaste methoden, dwz arteriële en intra-abdominale bloedafname en het verzamelen van de lever / jejunale bipten, zijn eerder gebruikt zonder gevolgen voor de chirurgische procedures of de patiënten (MEC 02-045, MEC 03-032, MEC 06-2067 en MEC 11-3-084). In vergelijking met eerder goedgekeurde MEC protocols, zal gal (4 ml) worden verkregen uit de galblaas of ductus hepaticus tijdens de operatie, en bipten van de galblaas (1x), CBD (1x) en WAT (3x). Er zijn geen extra risico's met betrekking tot het verzamelen van gal en weefsels omdat deze onderdeel zijn van het resectiemateriaal. Geen verdere risico's zijn geassocieerd met het verzamelen van preoperatieve ontlasting en urine.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER

NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229 ER
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)

Patienten die een Whipple procedure ondergaan
Leeftijd boven de 18 jaar en onder de 75 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Jejunostomie
Borstvoeding, zwangerschap of geplande zwangerschap
Inflammatoire darmziekten
Alcohol of drugs misbruik binnen 1 jaar
Aangeboren afwijkingen van galzout synthese

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:	81
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2016
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

CCMO

ID

NL56171.068.15