

Het ophelderen van intestinale ontsteking: van Coeliakie genotype tot autoimmunititeit.

Gepubliceerd: 24-06-2014 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Het primaire doel van deze studie is om meer inzicht te verkrijgen in hoe genetische factoren die geassocieerd zijn met Coeliakie bijdragen aan de etiologie van de ziekte. Om dit te bereiken, willen we een holistische aanpak toepassen waarbij we het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44698

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CeD: van genotype tot autoimmunititeit.

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Coeliakie, gluten-intolerantie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genetica

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coeliakie, Gluten gevoeligheid, High-throughput profilering, Prikkelbare Darm Syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studie parameters zijn de data sets gegenereerd door de verschillende 'omics' toepassingen en de resultaten van de integratie van deze datasets.

Secundaire uitkomstmaten

Deze analyses zullen Coeliakie biomarkers opleveren en de identificatie hiervan zal nieuwe inzichten genereren in de etiopathologie van Coeliakie. Dit zal in de toekomst leiden tot verbetering van diagnose en behandeling, en hopelijk tot voorkoming van Coeliakie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 50% van de patiënten die de afdeling gastroenterologie bezoeken hebben symptomen die kunnen worden geassocieerd met een diversiteit aan autoimmuun ziektes, zoals bijvoorbeeld Coeliakie en Prikkelbare Darm Syndroom (PDS). Wij bestuderen de etiopathologische mechanismen betrokken bij Coeliakie met als einddoel om manieren te vinden om de ziekte te voorkomen en om diagnose en behandeling te verbeteren. Coeliakie is een veelvoorkomende ziekte (1% incidentie) die wordt veroorzaakt door gluten (afbraak producten van eiwitten die oa voorkomen in tarwe) in het dagelijks dieet. Er is bekend dat Coeliakie zich alleen ontwikkelt als patiënten *genetische aanleg* hebben om deze ziekte te krijgen, maar tot op heden zijn nog niet alle genen die hierbij betrokken zijn bekend. We kennen 1 belangrijk risico factor (HLA) en 39 additionele factoren die een minder grote impact hebben op het ontstaan van Coeliakie. De huidige diagnose van Coeliakie is gebaseerd op symptomen, serologische, en histo-pathologische parameters, maar het wordt geschat dat slechts 1 op de 8 Coeliakie patiënten correct gediagnosticeerd worden. Tot op heden wordt de

genetica (HLA analyse) alleen maar gebruikt om Coeliakie uit te sluiten. Misdiagnose van Coeliakie wordt veroorzaakt doordat zich een variëteit aan symptomen kan voordoen en omdat deze symptomen gedeeltelijk overlappen met de symptomen die geassocieerd worden met IDS (van de laatste wordt de incidentie geschat op 10-30%; Roberts et al., 2013). De belangrijkste consequentie van misdiagnose van Coeliakie, is dat patiënten niet overgaan op een glutenvrij dieet waardoor het risico op complicaties en mortaliteit toeneemt.

Wij hebben de afgelopen 15 jaar aan de genetische grondslag van Coeliakie gewerkt en hebben ongeveer 50% van de genoemde 40 genetische risico factoren geïdentificeerd. De voorgestelde studie zal Coeliakie patiënten als volgt helpen: (1) we zullen nieuwe genetische factoren identificeren die zullen bijdragen aan diagnose en kunnen worden gebruikt om te voorspellen wie het risico loopt om de ziekte te krijgen (en daardoor dus bijdragen aan het voorkomen van de ziekte) en (2) inzichten in de genetica van Coeliakie zullen bijdragen aan het begrip van het ziekte proces en uiteindelijk wijzen op nieuwe behandelingsstrategien.

We zijn nu op een punt aangekomen dat we kunnen beginnen met het vertalen van genetische informatie naar inzichten in het ziekte-proces, door gebruik te maken van state-of-the-art bioinformatische technieken, maar hiervoor moeten we Coeliakie patiënten en hun immuuncellen (Coeliakie wordt wel onder de auto-immuunziekten ingedeeld) in meer detail bestuderen. In het bijzonder moeten we leren te begrijpen hoe verschillende Coeliakie risico factoren samenwerken in de deregulatie van immuuncellen en hoe dit tot Coeliakie leidt. Omdat Coeliakie zich in de darm ontwikkelt is het ook mogelijk dat er zich een interactie voordoet tussen de immuuncellen in de darm en de micro-organismen die zich in de darm bevinden.

Samenvattend, om zo succesvol mogelijk te kunnen zijn willen we de genetische opmaak van de patient, de geassocieerde klinische symptomen, het activatie potentieel van de immuuncellen van de patiënt, metaboliëten geassocieerd met de ziekte, en het microbiom van de patiënt analyseren. Deze verschillende lagen van informatie zullen bioinformatisch met elkaar geïntegreerd om tot nieuwe inzichten in de pathologie van Coeliakie te kunnen komen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om meer inzicht te verkrijgen in hoe genetische factoren die geassocieerd zijn met Coeliakie bijdragen aan de etiologie van de ziekte. Om dit te bereiken, willen we een holistische aanpak toepassen waarbij we het gedrag van immuun-cellen en het microbiom van patiënten willen bestuderen met *omics*-technologie (we willen het complete repertoire van transcripten, cytokine profielen, eiwitten, metaboliëten, etc) bestuderen tegen de achtergrond van het genetische profiel van elk individu. Om deze informatie te genereren moeten we o.a. verschillende immuun-cellen profileren van patiënten en controles. De datasets zullen worden geanalyseerd en geïntegreerd mbv. bio-informatische methoden, waardoor nieuwe inzichten in ziektemechanismen zullen worden verkregen. De technologie kan ook worden toegepast om ziekte te voorspellen. De secundaire doelen van dit onderzoek zijn

daarom: (a) het ontdekken en beschrijven van biomarker profielen die diagnose kunnen verbeteren (bij voorkeur voordat de ziekte zich sterk manifesteert), (b) om te onderzoeken of deze profielen de biologie van cellen en weefsels die betrokken zijn bij Coeliakie beïnvloeden, en (c) om onderzoek te doen naar de overeenkomsten en verschillen tussen Coeliakie en andere darmziekten zoals IDS. Omdat we data moeten integreren betreffende genetica, immuun-cel functie en microbiom compositie willen we een panel van biomarkers (o.a. geïsoleerd uit bloed, urine, faeces, en wangslimvliesuitstrijkjes) bepalen met behulp van niet/licht-invasieve methoden (de meest invasieve is het afnemen van bloed). Uit deze monsters zullen genomische, transcriptomische, epigenetische, serologische, metabolomische, en microbiomische datasets worden gegenereerd en geanalyseerd. Deze data zal ook worden gecombineerd met data verzameld door de patiënt te onderzoeken op het moment van presentatie, door medische gegevens te bestuderen, en om de betrokkenen te vragen om enquêtes in te vullen.

Onderzoeksopzet

Dit is een non-therapeutische studie. Patiënten die de polikliniek van de afdeling Gastro-enterologie en Hepatologie bezoeken zullen worden gerekruteerd. Er zullen 3 extra buizen bloed worden afgenomen op het moment dat bloed gaat worden afgenomen tijdens het reguliere bezoek. Daarnaast zal een wanguitstrijkje worden afgenomen voor identificatie van het microbiom in de mondholte en zal de betrokkene worden gevraagd om in een zakje te blazen waarbij zogenaamde *volatile organic compounds (VOC*s); metabolieten in uitademingslucht) zullen worden verzameld. Iedereen zal worden gevraagd om thuis ontlasting en urine te verzamelen en om een enquête in te vullen. De data zal gegenereerd en geanalyseerd worden binnen de afdeling Genetica van het UMCG. Op dit moment zijn we een dergelijk onderzoek al aan het uitvoeren in ons *LifeLinesDeep-cohort*, waarin we op identieke wijze 1,500 mensen profileren. De data van het LifeLinesDeep cohort zal ook worden gebruikt om de base-line waarden te genereren.

Inschatting van belasting en risico

Er zullen 3 extra buizen bloed afgenomen gaan worden op het moment van de diagnostische bloedafname tijdens het bezoek aan de polikliniek van de afdeling Gastro-enterologie en Hepatologie. Daarnaast zal een wanguitstrijkje worden genomen en zal de deelnemers worden gevraagd om in een zak te blazen. Ook zal ieder persoon worden gevraagd om thuis ontlasting en urine te verzamelen en om een enquête in te vullen. Het risico en de belasting geassocieerd met deze procedures is verwaarloosbaar.

Deze studie zal geen direct voordeel opleveren voor de deelnemers, maar de resultaten zullen in de toekomst worden gebruikt voor de verbetering van Coeliakie diagnose, behandeling en hopelijk preventie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Volwassenen (patienten and gezonde participante UMCG & Martini Ziekenhuis Groningen;
gezonde participanten Wilhelmina Ziekenhuis Assen):
-Patienten met de diagnose Coeliakie op basis van geaccepteerde klinische serologische en
pathologische criteria

- Patienten met de diagnose prikkelbare darm syndroom zoals gedefinieerd in de Rome II criteria
- Partners en 1ste lijns familieleden van Coeliakie patienten
- leeftijd ≥ 18 jaar; Kinderen
- Patienten met de diagnose Coeliakie op basis van geaccepteerde klinische serologische en pathologische criteria
- leeftijd ≤ 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

niet toepasbaar

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:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-02-2015
Aantal proefpersonen:	2500
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

NL46789.042.13