

NET formatie door neutrofielen

Gepubliceerd: 09-04-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van deze studie is het verkrijgen van een beter fundamenteel inzicht in NET formatie door neutrofielen en de moleculaire mechanismen die aan dit proces ten grondslag liggen.

We hopen meer te weten te komen over:* De verschillen in NET...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46357

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NETs

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

autoimmuunziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universiteit Nijmegen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,STW (NWO-TTW)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedcelisolatie, Immuunsysteem, NETose, Neutrofielen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De data die wordt verworven uit de in vitro experimenten met de geïsoleerde neutrofielen uit het gedoneerde bloed zijn de primaire uitkomsten.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NETs, die gevormd worden een proces wat NETose genoemd wordt, zijn het nieuwst beschreven wapen in het arsenaal van neutrofielen om pathogenen te bestrijden. Tijdens het proces van NETose schiet de neutrofiel zijn chromatine de cel uit. Aan dit web van chromatine zitten allerlei antibacteriele eiwitten en op die manier werkt het als een plakkerig netwerk waar ziekteverwekkers in kunnen worden gevangen. Deze zogenaamde Neutrophil Extracellular Traps (NETs) voorkomen daarmee ook dat de ziekteverwekkers zich verder door het lichaam kunnen verspreiden en ze kunnen makkelijker door het immuunsysteem worden opgeruimd. NET formatie is voor het eerst beschreven in 2004 en vanaf dat moment zijn er veel studies gestart om achter het moleculaire mechanisme van NET formatie te komen, maar helaas zijn er nog steeds veel onbeantwoorde vragen. Met deze studie willen we bijdragen aan dit onderzoek en een beter fundamenteel inzicht krijgen in NETose en NET formatie.

NETose is gemakkelijk te bestuderen in in vitro experimenten met (humane) neutrofielen die uit vers gedoneerd bloed van gezonde personen zijn geïsoleerd. Deze geïsoleerde neutrofielen worden dan gezaaid in plastic well-platen of petrischaaltjes en daarna gestimuleerd met verschillende stoffen die NET formatie induceren. In de literatuur zijn inmiddels verschillende van die stimuli beschreven, maar niet iedereen gebruikt dezelfde stimuli en daarom is het lastig om de reeds bestaande data van verschillende onderzoeksgroepen over NET formatie met elkaar te vergelijken. Daarnaast is het ook nog eens zo dat de verschillende stimuli via verschillende mechanismes voor NET formatie zorgen en daarom niet eens met elkaar vergeleken kunnen worden. Wij hopen met ons onderzoek meer te weten te komen over de verschillende mechanismes die leiden tot NET formatie.

Deze karakterisatie is klinisch relevant omdat de NETs in veel verschillende

ziektebeelden zijn geassocieerd sinds de eerste beschrijving van NETose in 2004. Men had al snel het idee dat het DNA en de andere (eiwit) componenten die vrijkomen bij NETose, een autoimmunreactie zouden kunnen opwekken als ze niet goed door het lichaam worden opgeruimd. Daarom hebben veel vervolgonderzoeken gekeken naar de invloed van de NETs op autoimmunziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE) en reumatoïde arthritis (RA). Naast het risico op autoimmunziekten kunnen de antimicrobiele eiwitten op de NETs ook schadelijk zijn voor naburig weefsel. Tot slot is recent aangetoond dat NETs ook bloedvaten kunnen verstoppen en stollingen kunnen veroorzaken, waardoor NETs nu ook worden geassocieerd met thrombotische ziektes. Een beter fundamenteel inzicht hoe NETs nu eigenlijk gevormd worden, kan helpen in de ontwikkeling van behandelingen voor de bovengenoemde ziektes. Medicijnen die NET formatie kunnen tegengaan, of de gevormde NETs snel kunnen afbreken kunnen bijvoorbeeld voorkomen dat bloedvaten verstopt raken of dat weefsels aangedaan raken. De balans is hierbij belangrijk, want de NETs blijven natuurlijk ook belangrijk voor het afweersysteem.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het verkrijgen van een beter fundamenteel inzicht in NET formatie door neutrofielen en de moleculaire mechanismen die aan dit proces ten grondslag liggen. We hopen meer te weten te komen over:

- * De verschillen in NET formatie na het bloodstellen van de neutrofielen aan verschillende stimuli.
- * De betrokkenheid van eiwit-modificerende enzymen in het proces van NET formatie.
- * De hoeveelheid gecitrulineerde eiwitten in NETs
- * De intracellulaire calcium en ROS levels in neutrofielen die NETose ondergaan.

Onderzoeksopzet

Deze studie is gebaseerd op het isoleren van neutrofielen uit bloed wat gedoneerd is door gezonde vrijwilligers. De geïsoleerde neutrofielen worden gebruikt om het proces van NET formatie te kunnen bestuderen in in vitro experimenten. Bloed monsters zullen worden verkregen via venapunctie nadat de proefpersoon het toestemmingsformulier heeft getekend. Per donatie wordt er 10 tot 40 ml bloed opgevangen, de exacte hoeveelheid hangt af van het geplande experiment en de donor zal op de hoogte worden gebracht van de hoeveelheid die hij geacht wordt te doneren. De donoren worden niet in de tijd gevolgd en ook niet aan andere handelingen bloot gesteld behalve het doneren van bloed. Daarnaast willen we benadrukken dat dit onderzoek geen resultaten gaan opleveren die klinisch relevant zijn voor de donor, aangezien we niks meer over de donor te weten komen dan de hoeveelheid bloedcellen die de donor heeft. Deze hoeveelheid bloedcellen verschilt enorm tussen individuen en daarom zijn daar geen klinische conclusies aan te verbinden.

Wij hebben voor deze proefopzet gekozen vanwege het feit dat neutrofielen slechts een dag leven. Hierdoor zijn de zogenaamde buffy-coats van Sanquin ongeschikt, omdat deze producten meestal een nacht bewaard worden. Daarnaast hebben wij slechts kleine hoeveelheden nodig om de experimenten uit te voeren en zouden we ruim 90% van de buffy-coat verspillen. Voor de meest betrouwbare NET experimenten is het belangrijk dat het bloed vers is en daarom kiezen wij voor het vers doneren van bloed. Na het ondertekenen van het toestemmingsformulier betekent dit een donatie van 10 tot 40 ml bloed in EDTA buizen. Deze venapunctie zal worden uitgevoerd door verpleegkundigen van de afdeling neurologie in het RadboudUMC. Neutrofielen zullen vervolgens worden geïsoleerd via standaard procedures en vervolgens worden er (diezelfde dag nog) in vitro experimenten mee uitgevoerd. Als deze experimenten zijn uitgevoerd worden alle materialen vernietigd, geen van de materialen die van de donor afkomstig zijn zullen worden opgeslagen.

Inschatting van belasting en risico

Risico en belasting: De risico's zijn verwaarloosbaar en de belasting is minimaal. De meest voorkomende risico's die behoren bij het doneren van bloed zijn het ongemak van de prik. Daarnaast kan het voorkomen dat de prikwond blijft bloeden of dat de donor flauw valt, maar beiden zijn onwaarschijnlijk.

Voordelen: Er zijn geen directe voordelen voor de donor behalve het bijdragen aan wetenschappelijk onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universiteit Nijmegen

Geert Grooteplein 26-28
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universiteit Nijmegen

Geert Grooteplein 26-28
Nijmegen 6525GA
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)

Gezonde donoren tussen 18 en 65 jaar oud. Andere specifieke inclusiecriteria zoals geslacht en etnische achtergrond zijn onbelangrijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Donoren die niet gezond zijn of zich niet lekker voelen, of mensen die ouder dan 65 of jonger dan 18 zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum:	24-09-2018
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL64174.091.18