

Phenotype en aantal regulatoire T cellen aanwezig in perifeer bloed van COPD patiënten versus gezonde controles

Gepubliceerd: 12-09-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

In dit project onderzoeken wij zowel het aantal als de functie van Tregs bij COPD patiënten en vergelijken dit met de situatie bij gezonde controles. De volgende vragen worden beantwoord in ons projectvoorstel: Wordt de chronische ontstekings reactie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Regulatoire T-cellen bij COPD

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

chronische bronchitis, COPD, Longemfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Subsidie aangevraagd bij Astmafonds; Stichting Astma Bestrijding en de Cock stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, FOXP3, Heme oxygenase-1, Regulatorie T-cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Aantal regulatorie T cellen in perifere bloed van COPD patiënten vs controles
2. Expressie patronen van HO-1, TGFβ en Smad 7 in regulatorie T cellen van COPD patiënten vs controles
3. Functionele capaciteit van regulatorie T cellen van COPD patiënten vs controles
4. Betrokkenheid TGFβ en Smad pathways bij functie van regulatorie T cellen van COPD patiënten vs controles

Secundaire uitkomstmaten

1. Effect van rookgedrag op bovenbeschreven uitkomstvariabelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COPD kenmerkt zich door chronische ontsteking van de longen en emfyseem. Roken is de belangrijkste factor voor het ontstaan van COPD: 90% van de mensen met COPD rookt, of heeft gerookt. De chronische ontsteking wordt gekenmerkt door een verhoogd aantal macrofagen, neutrofielen en lymfocyten samen met een verhoogde productie van ontstekings cytokines. Recent zijn lymfocytair infiltraten in het longweefsel van COPD patiënten aangetoond. Deze infiltraten bestaan voornamelijk uit B-cellen en zijn omringd door T-cellen. Daarnaast hebben wij de aanwezigheid van Foxp3 positieve T-cellen in en rond de lymfocytair infiltraten aangetoond. Foxp3 positieve T-cellen zijn zogenaamde regulatorie T-cellen (Tregs), die een speciale subpopulatie van T-cellen vormen en belangrijk zijn bij de handhaving van immunologische tolerantie, door het remmen van T-cel responsen. Aanwezigheid van deze cellen in de lymfocytair infiltraten suggereert dat ze mogelijk betrokken zijn bij de remming van de ontstekingsreactie in COPD. Er is reeds aangetoond dat disregulatie van deze

Tregs betrokken is bij het ontstaan van auto-immuunziekten, allergie en chronische ontstekingsreacties. In dit project onderzoeken wij de betrokkenheid van Tregs bij het ontstaan van COPD.

Het is aangetoond dat Tregs naast Foxp3 ook Heme-oxygenase-1 (HO-1) en Transforming Growth Factor (TGF β) tot expressie kunnen brengen. HO-1 is een molecuul met anti-inflammatoire eigenschappen en beschermende werking tegen oxidatieve stress. TGF β is een cytokine met een belangrijke rol in COPD. HO-1 en TGF β kunnen op zich weer de suppressieve werking van Tregs beïnvloeden. Aangezien Tregs betrokken zijn bij de remming van T-cel responsen en ook directe remmende effecten op B-cellen hebben brengen wij de hypothese naar voren dat een disregulatie van Tregs ten grondslag ligt aan de chronische ontstekingsreactie in COPD. Deze disregulatie kan veroorzaakt zijn door verminderde aanwezigheid van Tregs in COPD of door een verminderde functie van Tregs, mogelijk veroorzaakt door een verlaagde HO-1 expressie of een verstoorde TGF β regulatie.

Doel van het onderzoek

In dit project onderzoeken wij zowel het aantal als de functie van Tregs bij COPD patiënten en vergelijken dit met de situatie bij gezonde controles.

De volgende vragen worden beantwoord in ons projectvoorstel:

Wordt de chronische ontstekings reactie in COPD veroorzaakt door disregulatie van regulatoire T-cellen?

1. Is het aantal Tregs verlaagd bij COPD?
2. Is de functie van de Tregs verstoord bij COPD? En zo ja,
 - a. Is dit geassocieerd met een afname in HO-1 expressie?
 - b. Is dit geassocieerd met een veranderde TGF β regulatie (bijvoorbeeld door het signaaleiwit Smad 7)?

Onderzoeksopzet

Experimenten:

1. Met flowcytometry zal gekeken worden naar het aantal regulatoire T cellen in bloed van COPD patienten en gezonde controles. Daarnaast zal gekeken worden naar de expressie van HO-1, TGF β en Smad 7 in de regulatoire T cellen van COPD patienten en gezonde controles.
2. Met behulp van proliferatie assays zal gekeken worden naar de functie van regulatoire T cellen van COPD patienten versus gezonde controles. Hierbij wordt gekeken naar de remming van de proliferatie en de cytokine productie van gestimuleerde T cellen.
3. Met flowcytometry zal gekeken worden naar de mate van TGF β signalling, door

te kijken naar expressie van Smad eiwitten in regulatoire en gestimuleerde T cellen van COPD patienten en gezonde controles, die gezamenlijk of apart gekweekt zijn.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen wordt gevraagd 2 of 3x een bezoek te brengen aan de longfunctie afdeling van het UMCG. Tijdens het eerste bezoek zal lichamelijk onderzoek plaatsvinden, de longfunctie zal gemeten worden, en om allergieën uit te sluiten zal een huidtest gedaan worden. Daarnaast wordt proefpersonen gevraagd een vragenlijst in te vullen. Tijdens het tweede bezoek zullen de proefpersonen een bronchiale hyperreactiviteits test ondergaan en zal 20 ml bloed afgenomen worden voor het onderzoek. Bij de gezonde controles en bij een deel van de COPD patienten, waarvan voldoende longfunctie gegevens bekend zijn, zullen de bezoeken 1 en 2 worden gecombineerd. Tijdens het tweede of derde bezoek zal alleen 80ml bloed (8 buizen) worden afgenomen voor het onderzoek.

Het eerste bezoek zal ongeveer een halve dag in beslag nemen, het tweede bezoek circa anderhalf uur en het derde bezoek 10 minuten.

Proefpersonen mogen 6 weken voorafgaand aan het tweede en derde bezoek aan de polikliniek geen (inhalatie) corticosteroïden gebruiken, omdat deze medicatie de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden.

Het kan zijn dat er tijdens de methacholine test kortdurende benauwdheid optreedt, deze zal na de test behandeld worden met medicatie. Daarnaast kan de huidtest een irriterende werking hebben op de huid en als gevolg van de bloedafname kan een bloeditstorting ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ
Nederland

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)

- Diagnose COPD
- Gezonde controles geen luchtweg klachten
- COPD: FEV1 < 80% pred., FEV1/FVC < 70%
- Gezond: FEV1 >90% pred., FEV1/FVC > 70%
- Geen (inhalatie) corticosteroïden gedurende 6 weken voor aanvang studie
- Leeftijd > 40
- Rokers/ex-rokers > 10 pack years
- Ex-rokers, meer dan 1 jaar gestopt met roken
- Nooit rokers, laatste jaar niet gerookt en maximaal 5 pack years
- Geen andere gezondheidsklachten
- Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van (inhalatie) corticosteroiden gedurende 6 weken voor aanvang van de studie
- Problemen met alcohol en drugs
- COPD exacerbatie binnen 6 weken voor aanvang van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-12-2006
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Soort:	Eerste indiening
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

NL13036.042.06