

In vivo effect van de selectieve $\alpha 7$ nACh receptor agonist GTS-21 op inflammatie

Gepubliceerd: 11-12-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Het onderzoeken van het effect van oraal toegediend GTS-21 bij gezonde mannelijke proefpersonen op de cytokine release ex-vivo in vol bloed wat gestimuleerd wordt met verschillende TLR agonisten. Het onderzoeken van de anti-inflammatoire effecten van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Nevenaspecten van infecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31411

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Anti-inflammatoire effecten van GTS-21

Aandoening

- Nevenaspecten van infecties

Synoniemen aandoening

gegeneraliseerde ontstekingsreactie, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, CoMentis, Inc., 280 Utah Avenue, Suite 275, South San Francisco, CA 94080

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytokines, GTS-21, Inflammatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Concentratie van TNF na in vitro vol bloed stimulatie met de TLR-2 agonist peptidoglycan en de TLR-4 agonist lipopolysaccharide.

Secundaire uitkomstmaten

Concentratie van pro- and anti-inflammatoire cytokines, HMGB-1

$\alpha 7$ AChR and TLR expressie op circulerende monocytten

Leucocyten, C-reactive proteïne concentratie

Ernst van de klinische symptomen, hemodynamische parameters

Ex-vivo TLR stimulatie assays in volbloed om de concentratie cytokines, AChR and TLR expressie te meten.

Circulerende endotheel cellen and markers van endotheel schade (adhesie moleculen).

Urine excretie van markers van proximale (GSTA1-1) en distaal (GSTP1-1) tubulus schade.

Hersen specifieke eiwitten S100 β , NSE, GFAP

Vagale activiteit gemeten middels hart ritme variabiliteit analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De aangeboren immuniteit is de eerste verdedigingslinie van ons lichaam tegen binnendringende microorganismen. Dit strak gereguleerde systeem bestaat uit een

grote verzameling van chemokines, celreceptoren en andere mediators die samenspielen bij de initiële respons op een gegeneraliseerde infectie. In de afgelopen jaren is uit experimenteel onderzoek gebleken dat activatie van het efferente deel van de nervus vagus, de tiende hersenzenuw, een remmend effect heeft op de aangeboren immuunreactie (het zogenaamde parasympathische cholinerge anti-inflammatoir effect). In een aantal in vitro studies en in proefdierstudies leidt stimulatie van de nervus vagus tot een afname van de pro-inflammatoir immuunrespons. In een endotoxine model bij proefdieren zorgt vagotomie voor een toename van de pro-inflammatoir cytokines en verergering van de shock.

Het anti-inflammatoir effect van de nervus vagus wordt gemedieerd door de $\alpha 7$ nicotine-acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR). Deze receptor bevindt zich op macrofagen en andere cytokine-producerende cellen.

GTS-21 (E-3-(2,4)-dimethoxybenzylidene anabaseine) is een zeer specifieke $\alpha 7$ nAChR agonist, dat is ontwikkeld voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer. Stimulatie van de $\alpha 7$ nAChR receptor door GTS-21 bij proefdieren resulteert in een anti-inflammatoir effect. Het anti-inflammatoir effect van GTS-21 bij mensen in vivo is tot nu toe niet onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van het effect van oraal toegediend GTS-21 bij gezonde mannelijke proefpersonen op de cytokine release ex-vivo in vol bloed wat gestimuleerd wordt met verschillende TLR agonisten.

Het onderzoeken van de anti-inflammatoir effecten van GTS-21 op de expressie van TLR2, TLR4 and $\alpha 7$ nAChR.

Onderzoeksopzet

interventionele studie, before after design

Onderzoeksproduct en/of interventie

proefpersonen krijgen GTS-21 oraal toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Toediening van GTS-21: in fase I onderzoek bij 87 personen werd oraal GTS-21 goed getolereerd tot doseringen van 450mg/dag verdeeld over 3 giften van 150mg. Dit is ook de dosering en frequentie gebruikt in deze studie. De meest voorkomende bijwerking gerelateerd aan GTS-21 was hoofdpijn wat optrad bij 27% van de personen die GTS-21 kregen toegediend versus 21% van de personen in de placebo groep. Er traden geen serious adverse events of severe adverse events op. 1 persoon had een voorbijgaande, lichte stijging van de leverfunctietesten, zonder tekenen van lever dysfunctie.

Op dit moment is een fase II studie in de VS bezig naar het effect van oraal GTS-21 bij ADHD.

Infusen: 1 intra-veneus infuus. Na verwijderen goed afdrukken om hematoom te voorkomen.

bloedafname: gedurende de hele studie maximaal 350 ml

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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)

gezonde mannen (geen medische voorgeschiedenis, geen medicatiegebruik)
leeftijd 18-35 jaar
niet rokers

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk medicatiegebruik
Roken
Voorgeschiedenis of symptomen cardiovasculaire ziekte
(Familiaire) voorgeschiedenis cerebrovasculaire ziekte
Voorgeschiedenis van vagale collaps
Hypertensie (RR systolisch >160 mmHg of RR diastolisch >90 mmHg)
Hypotensie (RR systolisch <100 mmHg of RR diastolisch <50 mmHg)
Nierfuctie stoornissen (plasma creatinine >120 μ mol/l)
Lever enzym stoornissen of positieve hepatitis serologie
Positieve HIV test

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2008
Aantal proefpersonen:	10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: GTS-21

Generieke naam: E-3-(2,4)-dimethoxybenzylidene anabaseine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2007

Soort: Eerste indiening

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
EudraCT	EUCTR2007-002596-14-NL
CCMO	NL17847.091.07