

Controleren microRNAs de productie van ontstekingsmediatoren door epitheelcellen in astma en chronisch obstructief longlijden?

Gepubliceerd: 13-01-2009 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Naast een meer basaal onderzoek waarbij wordt bepaald welke RNA-bindende eiwitten en microRNAs een rol spelen in de regulatie van ontstekingsmediatoren door luchtwegepitheel zullen deze eiwitten en microRNAs ook worden bepaald in luchtwegepitheel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON31684

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

miR in astma en COPD

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

astma, COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nederlands Astma Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: astma, COPD, luchtwegepitheel, ontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In dit basaal wetenschappelijk onderzoek zullen een vijftal eiwitten worden geanalyseerd, semi-kwantitatief, en een microRNA profiel worden bepaald in luchtwegepitheel. In beide analyses zullen endogene standaarden worden meegenomen op basis waarvan de analyses tussen de patienten en gezonde controles vergeleken kunnen worden. Deze analyses worden gekoppeld aan de klinische gegevens.

Secundaire uitkomstmaten

Er zijn secundaire onderzoeksvariabelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De luchtwegen van patienten met astma of met chronisch obstructief longlijden (COPD) zijn ontstoken. De ontstekingsprocessen en het daarmee gepaard gaande veranderingen in het weefsel dragen in belangrijke mate bij aan het ziektebeeld, en dus is de behandeling gericht op het beperken van het ontstekingsproces. Het ontstekingsproces wordt aangestuurd door ontstekingsmediatoren die onder andere door luchtwegepitheel worden gemaakt. Eerdere studies hebben aangetoond dat luchtwegepitheel van patienten een verhoogde basale productie en na stimulatie een extra verhoogde productie van ontstekingsmediatoren ten toon spreidt. Er wordt aangenomen dat luchtwegepitheel bijdraagt aan het instandhouden van de chronische ontstekingsprocessen bij astma en COPD.

De productie van ontstekingsmediatoren wordt strikt gereguleerd. Vooronderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat de post-transcriptionele regulatie in luchtwegepitheel relatief gemakkelijk is te verstoren, hetgeen resulteert in een overdreven productie van ontstekingsmediatoren. Deze post-transcriptionele regulatie, met name de mRNA degradatie, wordt volgens de huidige inzichten

gereguleerd door een familie van RNA-bindende eiwitten en microRNAs. Deze microRNAs zijn recent ontdekte kleine RNA moleculen die niet coderen voor een eiwit maar wel een directe interactie aangaan met mRNA moleculen.

Doel van het onderzoek

Naast een meer basaal onderzoek waarbij wordt bepaald welke RNA-bindende eiwitten en microRNAs een rol spelen in de regulatie van ontstekingsmediatoren door luchtwegepitheel zullen deze eiwitten en microRNAs ook worden bepaald in luchtwegepitheel van patiënten met astma of COPD ten opzichte van dat van controles. Het achterliggende idee is dat verschillen op eiwitniveau en/of op microRNA niveau een verklaring vormen voor de overdreven productie van ontstekingsmediatoren door luchtwegepitheel van patiënten. Het is de verwachting dat met dit onderzoek mogelijk doelen voor interventie worden gevonden alsook inzicht in waarom corticosteroiden wel bij astma en beduidend minder bij COPD resulteren in een verminderde productie van ontstekingsmediatoren.

Onderzoekopzet

Voor het mens-gebonden onderzoeksdeel zullen patiënten met een milde vorm van astma of COPD, en gezonde, gematchte individuen worden onderworpen aan drie sequentiele brushes waarbij luchtwegepitheel van de wand wordt geborsteld. Met het verkregen materiaal worden twee strategieën bewandeld. Enerzijds wordt een deel van het materiaal direct verwerkt waarbij eiwitten en RNA wordt verkregen voor analyse, anderzijds zal een deel worden gekweekt gedurende enkele weken waarna ook eiwit en RNA zal worden geïsoleerd. Met de directe verwerking verkrijgen wij een snapshot zoals de eiwit en RNA expressie in vivo was, en met het materiaal na kweek kunnen wij bekijken of eventuele verschillen een intrinsieke oorzaak hebben of door het locale milieu (in situ) worden veroorzaakt. Voor de studie is naar verwachting materiaal van 15 astma en 15 COPD patiënten nodig en van 15 gezonde individuen. In onze aanvraag noemen wij groepen van 20 om te anticiperen op enige uitval van met name de kweken van het luchtwegepitheel.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek wordt, indien deze informatie nog niet bekend is, naast een anamnese gesprek en een lichamelijk onderzoek ook een longfunctietest uitgevoerd. Verder wordt er bloed geprikt waarbij 10 ml wordt afgenomen. Geen van deze handelingen zal als erg belastend worden ervaren. De bronchoscopie is een invasieve handeling die - ondanks de verdoving met lidocaine - een onaangenaam gevoel kan geven en die aanleiding kan geven tot droge hoest en pijn bij de neus. Bij het borstelen van de luchtwegwand kan een oppervlakkige bloeding ontstaan die in het algemeensnel stelpt. De hele handeling duurt circa

5 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
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)

Astma: niet-rokers, met allergie, periodiek tot mild persisterende astma (geschiedenis met episodes van benauwdheid). FEV1 voorspeld > 70% en een PC20 histamine tussen 0,25 tot 8 mg/ml.

COPD: manifestatie symptomen op middelbare leeftijd, 15 pakjaren roken en een FEV1/VC

ratio van kleiner dan 0.7 na gebruik van een bronchodilator. Reversibiliteit van minder dan 11% van FEV1 voorspeld, door een hoge dosis beta2 agonist na een periode van onthouding van een bronchodilator.

Gezonde individuen: geen longlijden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exacerbatie met noodzaak tot gebruik van orale steroiden of antibiotica binnen drie maanden voor aanvang studie. Infectie van lagere luchtwegen 4 weken voor aanvang van de studie. Inhalatie steroiden, antibiotica, theophylline, natrium cromoglycaat of anti-leukotrienen 4 weken voor aanvang van de studie of gedurende de studie. Specifieke exclusie criteria: voor COPD patienten: allergie; voor astma patienten: roken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2008
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

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	NL20648.018.07