

P-glycoproteïne en Amyloïd in M. Alzheimer

Gepubliceerd: 10-12-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Doelstellingen • Vergroten van de kennis van de rol van P-gp in de pathofysiologie van de ZvA. • Het mogelijk maken van een in vivo methode, middels positron emissie tomografie, voor de mate van P-gp functie en de A β ; concentratie ter...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31892

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIB PgP

Aandoening

- Encefalopathieën

Synoniemen aandoening

dementie, ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Neurologie (?)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amyloïd, P-glycoproteïne, PIB, verapamil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstvariabelen zijn de mate van PIB binding, PgP expressie en hun onderlinge correlatie in de ziekte van Alzheimer en gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende vorm van dementie. Een eeuw na de eerste presentatie door Alois Alzheimer, is de pathogenese van deze ziekte nog niet bekend. Er zijn meerdere hypothesen, waarvan de amyloid hypothese de meeste aanhang vindt.

In de amyloid hypothese staat het beta-amyloid ($A\beta$) centraal. $A\beta$ is een van de producten als gevolg van proteolytische splitsing van het grotere amyloid precursor proteïne (APP). APP en $A\beta$ komen vrijwel in elke cellijn voor, maar de functie ervan is niet bekend.

Aangezien $A\beta$ een fysiologisch eiwit is, is het niet waarschijnlijk dat het eiwit op zich leidt tot de ziekte van Alzheimer. Een verhoogde productie of verminderde afbraak/transport en daardoor stapeling kan uiteindelijk wel leiden tot de extracellulaire amyloid plaque zoals gevonden bij de ZvA. Aanwijzend hiervoor zijn de studies bij genetisch bepaalde ZvA. Bij zowel mutaties van het APP als presenile 1 en 2 (PS1 en PS2) is er namelijk sprake van een verhoogde $A\beta$ productie, welke tot accumulatie in plaques leidt.

De $A\beta$ homeostase wordt op meerdere niveaus gereguleerd. Zo is er perifere en centrale productie van $A\beta$, en indien er geen degradatie of aggregatie plaatsvindt ook van transport over de bloedhersenbarrière (BHB). Het transport over de BHB verloopt deels volgens passieve *bulk flow* en voor een ander deel actief via transporters.

Een van deze ABC-transporters is het P-glycoproteïne (P-gp). P-gp beschermt onder andere tegen (niet-)lichaamseigen stoffen en functioneert als een transporter in weefsels met een excretoire en/of barrière functie, zoals darm, lever, nier en BHB. In het centraal zenuwstelsel wordt P-gp voornamelijk in het endotheel gevonden. Recentelijk hebben Lam et al. aangetoond dat P-gp als een uitstroompomp voor $A\beta$ functioneert. Vogelgesang et al. heeft een inverse correlatie tussen P-gp en cerebrale $A\beta$ bij niet-dementerende ouderen aangetoond. Kortom, een verlaagde P-gp concentratie zou wel eens de verklaring

voor de stapeling van A β in ZvA kunnen zijn.

Het P-gp is om twee redenen interessant. Ten eerste, de P-gp expressie kan variëren al naar gelang het polymorfisme. Derhalve een verklaring gevend voor interindividuele verschillen van ontvankelijkheid voor een verlaagde P-gp expressie en een mogelijk hogere A β concentratie. Ten tweede, kan P-gp farmacologisch gemoduleerd worden. Zo is bekend dat de functie van P-gp verlaagd of geblokkeerd kan worden door farmaca als cyclosporine A, verapamil, erythromycine, fluoxetine, HIV protease inhibitoren en enkele statinen. Interessanter is het feit dat de functie ook verhoogd kan worden door farmaca zoals dexamethason, morfine, rifampicine en St. Jan*s kruid en daardoor een mogelijk verlaagde concentratie van A β . In een studie van Loeb et al. werd een positief effect van rifampicine en doxycycline op een cognitieve schaal na 6 en 12 maanden gevonden. Door de auteurs werd een andere hypothese van het positieve effect gehanteerd. Maar mogelijkwijs hebben zij het eerste bewijs geleverd dat modulatie van P-gp leidt tot een klinisch minder snelle achteruitgang bij de ZvA.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen

- Vergroten van de kennis tav de rol van P-gp in de pathofysiologie van de ZvA.
- Het mogelijk maken van een in vivo methode, middels positron emissie tomografie, voor de mate van P-gp functie en de A β concentratie ter bepaling van het risico bij patiënten met geïsoleerd geheugenverlies voor het krijgen van de ZvA

Onderzoeksopzet

Om onze hypothese te toetsen zullen we gebruik maken van positron emissie tomografie (PET) en de radiotracers 11C-verapamil en N-methyl-11C-2-(4*-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole of simpelweg Pittsburgh Compound B (PIB) om respectievelijk de expressie van P-gp en concentratie van A β te bepalen. Om regionale correlaties op grond van de hersenanatomie te kunnen maken zal er voorafgaand ook een H215O PET worden vervaardigd. Elke patiënt krijgt eenmalig een drietal PET scans. Allereerst zal er een H215O PET scan worden vervaardigd. Gevolgd door respectievelijk een 11C-PIB scan en een week later een 11C-verapamil scan. Deze volgorde zal worden aangehouden om eventuele beïnvloeding van de P-gp pomp door verapamil en daardoor mogelijk ook de te meten concentratie A β te voorkomen.

Inschatting van belasting en risico

Zoals reeds eerder beschreven is een te verwachten risico op onderhuidse bloeding middels geprotocoliseerd werken verminderd tot een zeer acceptabel niveau. Uit ervaring is gebleken dat de belasting aan een dergelijk onderzoek

bij patiënten met de ziekte van Alzheimer acceptabel is.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
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)

- Voldoen aan de NINCDS-ADRDA criteria voor 'probable' ziekte van Alzheimer
- Milde vorm van dementie (MMSE 19-22)
- Ouder dan 50 jaar

Gezonde controles voldoen niet aan NINCDS-ADRDA criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van medicatie waarvan bekend is dat zij de functie van P-gp beïnvloeden (bijv. digoxine, cyclosporine, amiodarone, steroïden, quinidine, colchicine, etoposide, antioestrogenen, atorvastatine)
- Vasculaire hersenaandoening of anderszins hersenaandoening (bijv. contusio cerebri) die het metabolisme en perfusie van het brein kunnen beïnvloeden.
- Significante nier- en/of leveraandoeningen
- Afwijkingen bij neurologisch onderzoek anders dan cognitieve afwijkingen passend bij de bestudeerde hersenaandoening. In dit geval ZvA.
- Zwangerschap.
- Eerdere (excessieve) blootstelling aan röntgenstraling in hetzelfde jaar (inclusief radiologisch laboranten of medewerkers nucleaire geneeskunde)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2008

Aantal proefpersonen: 20

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

CCMO

ID

NL22165.042.08