

Onderzoek naar de rol van ADAMs in de ontregelde functie van het epitheel bij COPD

Gepubliceerd: 21-07-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van dit onderzoek is om de rol van de verschillende ADAMs (met name ADAM10 en ADAM17) te onderzoeken en om te kijken of zo'n ADAM remmer de productie van pro-inflammatoire cytokines (na expositie aan PMA of sigarettenrook extract) kan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33267

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De rol van ADAMs in de ontregelde functie van het epitheel bij COPD

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADAM, COPD, epitheel cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Afname in de productie van IL-8 in bronchiale epitheelcellen na behandeling met een ADAM remmer. Verschil tussen patienten met COPD en gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

- Productie van pro-inflammatoire cytokines voor en na stimulatie met PMA en sigarettenrook.
- Afname in productie van andere proinflammatoire mediators na behandeling met een ADAM17 remmer.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COPD is een ziekte die veelal ontstaat door roken en zal over een aantal jaren wereldwijd de 4e doodsoorzaak worden. Echter hooguit 15% van de mensen die roken krijgt deze ziekte. Tevens blijft er ook na het stoppen met roken bij patienten met COPD een actieve ziekte component aanwezig in de luchtwegen (inflammatie) waardoor de ziekte langzaam blijft doorgaan. Op dit moment is er nog geen eensluidende verklaring voor het ontstaan van COPD.

A Disintegrin and Metalloproteinase (ADAM)s spelen een belangrijke rol in COPD. ADAMs hebben proteolytische activiteit die kan bijdragen aan de remodelering van de extracellulaire matrix. Daarnaast kunnen ADAMs zelf ook een ontstekingscascade op gang brengen. In epitheelcellen is het bekend dat ADAMs belangrijk zijn voor de cel-cel contacten, cel-matrix contacten en ontstekingsreacties. Oxidatieve stress (door bijvoorbeeld Reactive Oxygen Species in sigarettenrook) activeert Duox, hetgeen op zijn beurt weer ADAM17 activeert. ADAM17 zorgt vervolgens voor een toename in TGF-alfa en dit activeert de EGF receptor. Hierdoor wordt de productie van MUC5AC op gang

gebracht, hetgeen bijdraagt aan meer slijmvorming en sputumproductie. Daarnaast wordt IL-8 geproduceerd, een bekend pro-inflammatoir cytokine dat voor een influx van neutrofiele granulocyten zorgt, welke een belangrijke rol spelen in COPD.

In dit onderzoek willen we de rol van de ADAMs in gekweekt menselijk luchtwegepitheel verder onderzoeken. Daarnaast willen we kijken of behandeling met een ADAM17 remmer positieve effecten heeft.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de rol van de verschillende ADAMs (met name ADAM10 en ADAM17) te onderzoeken en om te kijken of zo'n ADAM remmer de productie van pro-inflammatoire cytokines (na expositie aan PMA of sigarettenrook extract) kan remmen. Daarnaast wordt gekeken naar verschillen tussen COPD en gezonde controles.

Onderzoeksopzet

ex-vivo basaal celbiologisch onderzoek

Inschatting van belasting en risico

De patiënten die toestemmen in deelname hebben om andere (klinische) reden een afspraak gekregen voor een bronchoscopie. De procedure is verder conform protocollaire voorbereiding en uitvoering van die bronchoscopie. De gebruikte brush techniek is een routine ingreep voor de longarts. Door het brushen (borstelen, is pijnloos) van de oppervlakkige epitheellaag zal een miniteus kleine locale bloeding kunnen ontstaan zonder voor de patient nadelige gevolgen. Van het gebruik van brushes in de centrale luchtwegen zijn geen andere complicaties bekend. De extra belasting voor de patiënt bedraagt de 1 minuut extra tijd die de bronchoscopie door het afnemen van de brushes langer duurt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30001
9700 RB
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30001
9700 RB
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)

Leeftijd tussen 40 en 75 jaar oud.

Het krijgen van een

Age between 40 and 75 years; Inclusiecriteria voor gezonde rokers:

- Mensen die > 10 cigarettes/day roken en rookgeschiedenis > 10 packyears.

• Bekend met FEV1 > 80% van voorspeld en FEV1/FVC > 70%.; Inclusiecriteria for gezonde nooit rokers:

• Mensen die het laatste jaar niet gerookt hebben, nooit langer gerookt hebben dan een jaar en een rookgeschiedenis met < 0.5 packyear.

• Bekend met een FEV1 > 80% van voorspeld en FEV1/FVC > 70%.; Inclusiecriteria for gezonde ex-rokers:

• Mensen die het laatste jaar niet gerookt hebben, maar een rookgeschiedenis > 10 packyears.

• Bekend met een FEV1 > 80% van voorspeld en FEV1/FVC > 70%.; inclusiecriteria for rokers met COPD:

• Mensen die roken en een rookgeschiedenis > 10 packyears.

• Bekend met een FEV1 < 80% predicted and FEV1/FVC < 70% of predicted.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

gebruik van orale antistolling (vitamine K-antagonisten) of subcutaan gebruik van LMWH

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-04-2009
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2011
Soort:	Amendement
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	ID
CCMO	NL27578.042.09
Ander register	volgt