

De rol van indoleamine 2,3-dioxygenase bij virus-geïnduceerde astma exacerbaties

Gepubliceerd: 26-05-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Met dit project willen wij inzicht krijgen in de verschillen in de pathofysiologie tussen allergische astmatici en gezonde mensen die ten grondslag liggen aan virus-geïnduceerde astma-exacerbaties. In deze studie richten wij ons op apoptose van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33934

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IDO en virus-geïnduceerde astma exacerbaties

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Virale infectieziekten
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

astma, virus-geïnduceerde astma-exacerbatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Nederlands Astma Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: apoptose, astma, ontsteking, virus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In dit project zullen wij de expressie (mRNA en eiwit) en activiteit (tryptofaan en kynurenine in serum en BALF) van indoleamine 2,3-dioxygenase bepalen. Aanvullend zullen wij kijken naar cel aantallen en fenotype van ontstekings cellen in BALF, virale load en productie van ontstekingsmediatoren in epitheel cellen en BALF en apoptose markers in BALF cellen en luchtweg-epitheel cellen. Interne standaarden zullen gebruikt worden om verschillen tussen gezonde vrijwilligers en astma patiënten te bepalen alsmede verschillen tussen de twee tijdstippen van de bronchoscopie (voor en na virus expositie) te bepalen. Regressie analyse zal toegepast worden om deze eindpunten te correleren aan klinische parameters (FEV1, PC20 histamine en astma- en verkoudheids-symptomen).

Secundaire uitkomstmaten

Er zijn geen secundaire onderzoeksvariabelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Virus infecties zijn een belangrijke oorzaak van astma exacerbaties en gaan gepaard met een verhoogde ontstekingsrespons. De mechanismen die ten grondslag liggen aan deze exacerbaties is nauwelijks bekend en dat staat de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën in de weg. Recente studies laten zien dat de afwezigheid van IFN-beta en IFN-lambda productie door luchtweg epitheelcellen leiden tot een defect in apoptose van deze cellen. Echter, er

zijn geen bewijzen dat dit mechanisme een belangrijke rol speelt bij astma exacerbaties en het is eveneens onduidelijk welke mechanismen leiden tot apoptose van luchtweg-epitheelcellen. Indoleamine 2,3-dioxygenase is een antiviraal eiwit dat de ontstekingsrespons na virale infectie in muizen kan remmen, doordat virus-geïnfecteerde cellen alsmede ontstekingscellen (m.n. granulocyten en T cellen) in apoptose gaan. Th1 cytokines (IFN-gamma) resulteren in een verhoogde expressie van IDO, terwijl Th2 cytokines (IL-4) de expressie van IDO kunnen remmen. Omdat allergische astma patiënten verhoogde Th2 cytokine spiegels hebben, veronderstellen wij dat deze patiënten niet of slechter in staat zijn om IDO aan te maken tijdens een virale infectie en zodoende niet of minder in staat zijn de ontsteking als gevolg van deze virale infectie te klaren.

Doel van het onderzoek

Met dit project willen wij inzicht krijgen in de verschillen in de pathofysiologie tussen allergische astmatici en gezonde mensen die ten grondslag liggen aan virus-geïnduceerde astma-exacerbaties. In deze studie richten wij ons op apoptose van ontstekingscellen (klaringsmechanisme van ontstekingscellen) en luchtweg-epitheelcellen (antiviraal mechanisme) in een experimenteel rhinovirus infectie model in allergische astma patiënten en gezonde individuen.

Specifieke vraagstellingen:

- 1) Is er sprake van een verlaagde IDO expressie en/of IDO activiteit tijdens een rhinovirus infectie in de luchtwegen van allergische astma patiënten in vergelijking met gezonde mensen en correleert dat virus replicatie, T cel responsen, eosinofiel en neutrofiel aantallen en productie van ontstekingsmediatoren?
- 2) Is er een associatie tussen rhinovirus infectie bij astma patiënten en een verlaging in het aantal apoptotische luchtweg epitheelcellen en/of apoptotische ontstekingscellen?
- 3) Is IDO expressie/activiteit geassocieerd met klinische parameters na rhinovirus infectie (astma symptomen, spirometrie en hyperreactiviteit)?

Deze studie levert mogelijk nieuwe aangrijpingspunten op voor de behandeling van virus-geïnduceerde astma-exacerbaties.

Onderzoeksopzet

Gezonde vrijwilligers en intermitterende tot mild persisterende allergische astma patiënten worden geïnfecteerd met rhinovirus type 16 (RV16). Expositie aan RV16 vindt plaats op dag 0. Twee dagen voorafgaand aan de infectie (dag -2) zullen de proefpersonen een bronchoscope ondergaan, waarbij bronchoalveolaire lavage vloeistof (BALF) en vier epitheel brushes zullen worden afgenomen. De

verzamelde materialen zullen gebruikt worden om het basale niveau van de primaire studie parameters te bepalen. De bronchoscopie, inclusief de BALF en de brushes, zal worden herhaald op dag 6 na RV16 expositie. Aanvullend zal er een longfunctie test (FEV1 en PC20histamine) worden uitgevoerd op dag 4 na virale infectie (de uitgangswaarden voor FEV1 en PC20histamine zullen op de screeningsdag bepaald worden). 6 weken na toediening van RV16 wordt er bloed afgenomen om de infectie te bevestigen op basis van neutraliserende antilichamen.

Voorafgaand aan de studie zal er een pilot studie uitgevoerd worden (5 personen per groep) om na te gaan of een lage dosis RV16, een dosis die eerder succesvol is gebruikt bij een cohort studie met COPD patienten, voldoende is om verschillen tussen gezonde individuen en allergische astma patienten op te pikken. Afhankelijk van de uitkomst van deze pilot zal gekozen worden voor de lage dosis RV16 of de normale dosis RV16 die eerder met succes gebruikt is in een studie met allergische astma patienten. Op basis van de productie van ontstekingsmediatoren in eerdere studies, hebben wij berekend dat we 14 individuen per groep nodig zullen hebben voor deze studie. Wij gaan uit van een uitval van 15%, zodat wij genoodzaakt zijn 16 patienten per groep te includeren. Het totaal komt daarmee op $5 \text{ (pilot studie)} + 16 = 21$ individuen per groep.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek wordt 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, waarbij bronchialveolaire lavage vloeistof en vier brushes worden afgenomen, is een invasieve behandeling die - ondanks de verdoving met lidocaine - een onaangenaam gevoel kan geven en die aanleiding kan geven tot een droge hoest en pijn bij de neus. Bij het borstelen van de luchtwegwand kan een oppervlakkige bloeding ontstaan die in het algemeen snel stelpt. De hele handeling duurt circa 15 minuten.

Experimentele infectie met rhinovirus type 16 zal aanleiding geven tot verkoudheidsklachten in zowel gezonde vrijwilligers als astma patiënten. RV16 infectie zal bij de astma patiënten een tijdelijke verergering van astma klachten leiden. Het protocol voor experimentele RV16 infecties is een gestandaardiseerde methode om infecties gezonde mensen en astma en COPD patiënten te bestuderen. In vergelijking met andere rhinovirussen veroorzaakt RV16 milde verkoudheidsklachten. Rhinovirussen zijn endemisch en veroorzaken van nature verkoudheidsklachten. Tot dusverre zijn er geen bijwerkingen beschreven na toediening van RV16 aan gezonde mensen, astma en COPD patiënten. De verkoudheidsklachten zullen in beide groepen als onaangenaam ervaren worden en zullen enkele dagen (tot maximaal een week) aanhouden.

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)

Inclusie criteria voor allergische astma patiënten:

- Stabiele, intermitterende tot mild persisterende astma patiënten (volgens de GINA guidelines);
- Basis FEV1 ten minste 80% van voorspelde waarde;
- Uitgangswaarde voor bronchiale hyperreactiviteit voor histamine (PC20histamine) tussen 0.25 and 8 mg/ml;
- Skin-prick test positief voor veel-voorkomende allergenen;

- Patiënten worden behandeld met een luchtwegverwijdend middel naar behoefte van de patient (twee keer per week of minder);
- Leeftijd tussen 18 en 40 jaar;;Inclusie criteria voor gezonde vrijwilligers:
- Basis FEV1 ten minste 80% van de voorspelde waarde;
- Uitgangswaarde PC20histamine boven 16 mg/ml;
- Skin-prick test negatief voor veel-voorkomende allergenen;
- Leeftijd tussen 18 en 40 jaar;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria voor allergische astma patiënten:

- Matig tot ernstig astma (volgens de GINA guidelines);
- Allergische astma patiënten met dagelijkse symptomen
- Allergische asthma patiënten met nachtelijke symptomen (vaker dan 1 keer per week)
- Patiënten die 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek een exacerbatie hebben doorgemaakt (indicatie op basis van orale steroiden of antibitica);
- Rokers;
- Ex-rokers (korter dan 12 maanden geleden gestopt of meer dan 5 packyears);
- Circulerende antilichamen tegen rhinovirus type 16;
- Patiënten die in het dagelijks leven in contact komen met jonge kinderen (< 2 jaar), zowel professioneel als in familiekring;;Exclusie criteria voor gezonde vrijwilligers:
- Gezonde vrijwilligers die in het verleden longklachten hebben gehad;
- Rokers;
- Ex-rokers (korter dan 12 maanden geleden gestopt of meer dan 5 packyears);
- Circulerende antilichamen tegen rhinovirus type 16;
- Patienten die in het dagelijks leven in contact komen met jonge kinderen (< 2 jaar), zowel professioneel als in familiekring;

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-11-2008
Aantal proefpersonen: 42
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	NL21836.018.08