

Autoimmunititeit bij COPD

Gepubliceerd: 22-04-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Onze hypothese is dat antilichamen van COPD patiënten bijdragen aan immuunreacties die leiden tot celsterfte en de mate van celsterfte verschilt tussen COPD patienten en gezonde vrijwilligers. Hoewel kenmerken van autoimmunititeit voorkomen bij het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON35095

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Autoimmunititeit bij COPD

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

chronische bronchitis, COPD, longemfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Astma Fonds (binnenkort Long Fonds)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antilichaam, autoimmunititeit, COPD, cytotoxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstenmaten zijn:

De mate van autoantilichaam-gemedieerde cytotoxiciteit van COPD patienten wordt vergeleken met die van gezonde deelnemers. Verwacht wordt dat de toxiciteit van de serum (namelijk antilichamen) van COPD patienten hoger is dan die gezonde deelnemers.

Verder wordt de specificiteit van antilichamen in serum van COPD patienten en gezonde deelnemers onderzocht:

Bij welke celtypen uit primair longweefsel (gladde spiercellen, bronchiale epitheelcellen, long fibroblasten) wordt toxiciteit cq. sterfte waargenomen ?

Mate van cytotoxiciteit; dit wordt zowel voor primair weefsel als voor cellijnen (alveolaire epitheelcellen en long fibroblast) bepaald

Mate van cytotoxiciteit na complement inactivatie

Secundaire uitkomstmaten

Door de grote populatie kunnen we het effect van ouderdom, rookgedrag, alsmede klinische en immunologische parameters op cytotoxiciteit van COPD sera bestuderen. Hiertoe testen we long functie (FEV1/FVC and FEV1) op het moment

van bloedafname, cumulatieve rookjaren, leeftijd, Body Mass Index, geslacht, comorbiditeiten, en serum karakteristieken (HEp-2 ANA-titer; C-reactive protein; Ig titer). Deze maten helpen om de heterogene COPD populatie in kaart te brengen.

Er zijn een groot aantal overeenkomsten tussen COPD en autoimmuunziekten gepubliceerd. Vooral recente data bevestigen de link tussen COPD en autoimmuunziekten en tonen overtuigend aan dat zelf-reactiviteit een rol speelt bij COPD. Dit kan leiden tot nieuwe ingangen voor de ontwikkeling van medicijnen en behandelingen die (deels) gebruik maken van de kennis van (andere) autoimmuunziekten.

Als bovenstaande waar is, heeft dit gevolgen van de ontwikkeling van medicijnen tegen COPD, omdat verschillende celtypen in longweefsel (spierweefsel, fibroblasten) en cellijnen mogelijk verschillend gevoelig zijn voor inflammatoire autoimmunreacties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

COPD, een engelse afkorting voor Chronic Obstructive Pulmonary Disease, is een chronisch, progressief ziekteproces, gekenmerkt door een in wisselende ernst voorkomende combinatie van chronische bronchitis (ontsteking van de luchtwegen) en emfyseem ("rek uit de long"). COPD leidt tot chronisch hoesten, slijm opgeven en ernstige benauwdheid bij inspanning en heeft uiteindelijk vroegtijdige sterfte tot gevolg. Men verwacht dat in 2010 COPD doodsoorzaak nr. 3 in de wereld zal zijn.

Hoe COPD exact ontstaat is niet bekend, maar roken speelt een belangrijke rol in de ontwikkeling van deze ziekte. De ziekte wordt gekenmerkt door een chronische ontstekingsreactie in de long. Met de huidige geneesmiddelen is COPD niet afdoende te behandelen en verdergaand onderzoek naar het exacte ontstaansmechanisme van deze ziekte is dan ook onontbeerlijk voor de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

Een recente ontdekking is dat in de longen van patiënten met COPD veel B-cellen voorkomen en dat er parallelen zijn tussen COPD en (andere) autoimmuunziekten. Omdat uit voorgaand onderzoek is gebleken dat er mogelijk sprake is van een antigeen-specifiek reactie, is het doel om de herkenning van lichaamseigen epitopen als een onderliggend mechanisme van COPD, te ontrafelen door cel-specifieke celdood te meten.

Doel van het onderzoek

Onze hypothese is dat antilichamen van COPD patiënten bijdragen aan immuunreacties die leiden tot celsterfte en de mate van celsterfte verschilt tussen COPD patiënten en gezonde vrijwilligers.

Hoewel kenmerken van autoimmunitet voorkomen bij het merendeel van de COPD patiënten, is het waarschijnlijk dat de mate van autoimmunitet varieert van patient to patient. Het is hierdoor waarschijnlijk dat de mate van zelf-activiteit, voortschrijdende longschade en de gevoeligheid van verschillende longcellen voor autoimmunitet tussen groepen van patiënten kan variëren. Het in kaart brengen van deze verschillen is een ander belangrijk doel van het onderhavige project.

Onderzoeksopzet

Voor het bepalen van de antilichaam-gemedieerde cytotoxiciteit in COPD patiënten en vrijwilligers worden in in-vitro assays humane cellijnen of primair longweefsel gemengd met perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMCs) en serum. Dit serum is afkomstig van gezonde deelnemers of COPD patiënten. Celsterfte wordt gemeten door het vrijkomen van radioactief thymidine uit de levende cellen te bepalen. Deze radioactiviteit komt vrij in kweekmedium. De verwachting is dat serum van COPD patiënten een grotere sterfte zal laten zien dan serum van niet-COPD patiënten. Elk serummonster zal direct in de standaard in-vitro assay worden getest, maar ook als complement geïnactiveerd serum en antilichaamvrij serum worden getest, zodat voor aspecifieke celdood kan worden gecorrigeerd.

Als target cellen zullen primaire bronchiale epitheel cellen, primaire gladde spiercellen, primaire long fibroblasten, een alveolaire epitheliale cellijn (A549) en een long fibroblast cellijn (MRC5). Primaire longcellen zijn afkomstig sectie materiaal.

Inschatting van belasting en risico

Er zal 20 ml bloed worden afgenomen bij COPD patienten en gezonde proefpersonen, wat kan leiden tot een blauwe plek. Voor deelnemers die nog niet bekend zijn bij het UMCG, zal een spirometrie voor en na bronchusverwijding uitgevoerd worden alsmede een huidtest op allergien. Deze laatste test kan huidirritatie geven. Onze verwachting is dat deze handelingen slechts een kleine belasting vormen voor de deelnemers met een klein risico.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Pathologie en Medische biologie
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Pathologie en Medische biologie
9700 RB Groningen
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)

COPD patienten:

- Klinische diagnose COPD
- Niet allergisch
- Post-bronchodilatatoire FEV1 < 80% van voorspeld en FEV1/FVC < 70%
- Leeftijd > 40
- Rokers of ex-rokers > 10 packyears
- Ex-rokers moeten minimaal een jaar gestopt zijn met roken
- Geen andere belangrijke gezondheidsproblemen
- Ondertekende toestemmingsverklaring; Gezonde vrijwilligers:
- Geen luchtwegklachten
- Niet allergisch
- FEV1 > 90% van voorspeld en FEV1/FVC > 70%
- Leeftijd > 40
- Nooit rokers; geen sigaretten in het afgelopen jaar en < 5 packyears
- Rokers of ex-rokers > 10 packyears
- Ex-rokers moeten minimaal een jaar gestopt zijn met roken
- Geen andere belangrijke gezondheidsproblemen
- Ondertekende toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Verslaving aan alcohol of drugs
- COPD exacerbatie in de 6 weken voorafgaand aan de studie

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-05-2010
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2010
Soort:	Eerste indiening
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
Ander register	Nederlands Trial Register, TC = 2259
CCMO	NL30449.042.10