

Alpha1-antitrypsine deficiëntie, respiratoire infecties en luchtwegontsteking: de rol van epitheel

Gepubliceerd: 03-06-2010 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Onze hypothese is dan ook dat patiënten met AATD en een gestoorde longfunctie verschillen van COPD patiënten zonder AATD en gezonde niet-rokende controles door i. meer luchtweginfecties; ii. meer ontsteking; en iii. een slechtere afweer. We denken...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35677

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AATDepitheel

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

longemfyseem, uitgerekte longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nederlands Astma Fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: afweer, alfa-1-antitrypsin, emfyseem, geneesmiddel onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Quantificering van bacteriele en virale pathogenen. Bacteriele pathogenen aanwezig in sputum, neus secreet, nasopharyngeale swabs, en bronchiale brushes (van een subgroep van patients) worden gemeten met quantitative kweek technieken en met PCR om H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis. Aanwezigheid van respiratoire virussen en atypische bacteria (Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae) worden gemeten met een multiplex real-time PCR.

Analyse van sputum en neussecreet van inflammatoire cellen, mediators en antimicrobiele peptiden.

Bronchus bipten worden geanalyseerd m.b.v. immunohistochemie en digitale beeld analyse om inflammatoire cellen te kwantificeren.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alfa-1-antitrypsine (AAT) is een remmer van eiwitplitsende enzymen (proteasen) die vrijkomen bij ontsteking, en draagt op die manier bij aan het beschermen van de long tegen weefselschade die kan ontstaan tijdens een ontstekingsproces. AAT wordt vooral in de lever aangemaakt (en bereikt de long via de bloedbaan), maar ook lokaal in de long door macrofagen en epitheelcellen. Een erfelijk tekort aan AAT (AAT deficiëntie; AATD) kan bij pasgeborenen leiden tot een

ernstige hepatitis, en bij rokers tot een zeer sterk verhoogde kans op het ontstaan van emfyseem rond het dertigste levensjaar. Deze longschade die ten grondslag ligt aan de afgenomen longfunctie in patiënten met AATD, wordt mede veroorzaakt door chronische luchtweginfecties die moeilijk te behandelen zijn. De meest voorkomende vorm van AATD wordt veroorzaakt door de zogenaamde Z-mutatie in het AAT: Z-AAT. Dit Z-AAT wordt wel aangemaakt in de lever, maar hoopt zich als zgn. polymeren op in deze cellen en wordt maar in beperkte mate uitgescheiden. Dit leidt tot een tekort aan AAT waardoor de long lokaal onvoldoende wordt beschermd tegen de proteasen die vrijkomen bij de door o.a. roken ontstane ontsteking; daarnaast dragen de polymeren van Z-AAT lokaal in de long ook zelf bij aan de ontsteking. De ophoping van Z-AAT in de levercel leidt verder tot een cellulaire reactie die er weliswaar op is gericht om het opgehoopte materiaal te verwijderen, maar gepaard gaat met de uitscheiding van ontstekingsmediatoren, en eventueel celdood van de levercel. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit proces niet alleen in de lever, maar ook lokaal in het epitheel van de long kan optreden. Hierdoor kan de epitheelcel die Z-AAT gaat aanmaken (daartoe extra gestimuleerd door de ontsteking) zelf bijdragen aan het ontstekingsproces in de long. Omdat ontsteking de gevoeligheid voor longinfecties verhoogt, en omdat de epitheelcel een centrale rol speelt in de afweer tegen infecties in de long, lijken we hiermee een centraal proces in de ontwikkeling van longschade bij AATD te hebben geïdentificeerd.

Doel van het onderzoek

Onze hypothese is dan ook dat patiënten met AATD en een gestoorde longfunctie verschillen van COPD patiënten zonder AATD en gezonde niet-rokende controles door i. meer luchtweginfecties; ii. meer ontsteking; en iii. een slechtere afweer. We denken dat deze verhoogde gevoeligheid voor infecties en ontsteking mede wordt veroorzaakt door de aanmaak van het abnormale Z-AAT in de epitheelcellen.

Onderzoeksopzet

Dit wordt onderzocht aan de hand van drie deelonderzoeken:

1. Onderzoek naar luchtweginfecties, ontsteking en afweer in neusslijm en longslijm dat van de bovengenoemde drie groepen wordt verzameld. In een kleinere groep patiënten (niet in de gezonde controles) zal tevens een longbiopt worden verkregen via bronchoscopie om zo de processen lokaal in de long te bestuderen. Dit weefsel wordt onderzocht op de aanwezige ontsteking, en uit dit weefsel worden epitheelcellen geïsoleerd en in kweek gebracht (onderzoek 2).
2. Onderzoek aan de hiervoor beschreven epitheelcellen. Dit stelt ons in staat om de abnormale cellulaire reactie die het gevolg is van ophoping van Z-AATD in gekweekte cellen van patiënten te bestuderen. Bovendien kunnen we zo nagaan of stoffen die de ophoping van Z-AAT remmen ook werken in de epitheelcellen en de abnormale cellulaire reactie afremmen. Dergelijke stoffen worden door

collega-onderzoekers in het buitenland ontwikkeld.

3. Opzetten van een nieuw testsysteem om het effect van Z-AATD op de epitheelcelfunctie te bestuderen, en om de stoffen genoemd in onderzoek 2 te evalueren. Dit onderzoek is een afgeleide van onderzoek 2, en is er op gericht om de epitheelcellen zodanig te behandelen, dat ze zeer langdurig gebruikt kunnen worden voor onderzoek. Op die manier is het niet meer nodig om telkens opnieuw cellen bij patiënten te verzamelen.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de bronchoscopie is er 20% kans dat patienten een saturatiedaling krijgen ook al krijgen ze 2 L/min zuurstof toegediend. Indien dit optreedt wordt de bronchoscopie procedure beëindigd. Hierna zal patient 1 uur lang geobserveerd worden en is dan vrijwel altijd teruggekeerd in de uitgangssituatie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA
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)

- Een FEV1 tussen de 50 en 60% van voorspeld gemeten na inhalatie van luchtwegverwijders
- In de voorgeschiedenis teninste 3 gedocumenteerde positive sputumkweken
- Stabiele klinische conditie in de voorafgaande 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Astma of een andere longziekte
- Gebruik van orale steroïden in de voorafgaande 4 weken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2020
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL26260.058.08