

EXPOsOMICS - Onderzoek naar luchtvervuiling en biologische effecten in het menselijk lichaam.

Gepubliceerd: 24-12-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om de inschatting van het individuele risico op ziekten, als gevolg van luchtvervuiling, in Europa beter te kunnen karakteriseren aan de hand van het interne en externe exposoom. De specifieke onderzoeksvragen zijn:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40311

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EXPOSOMICS

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Acute verandering in bloeddruk; Acute verandering in longfunctie

Aandoening

Biomarkers of response

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: EU's Seventh Framework Programme for Research (FP7)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, Luchtvervuiling, OMICs profilering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Persoonlijke blootstellingsmetingen:

Persoonlijke blootstellingsmetingen (Personal Exposure Monitoring (PEM)) omvat metingen naar deeltjes kleiner dan $2.5\text{ }\mu\text{m}$ (PM_{2.5}), roetdeeltjes in PM_{2.5} (marker voor diesel emissie) en ultrafine particles (UFP). BGI PM_{2.5} cyclones zullen gebruikt worden om PM_{2.5} op te vangen op een Teflon filter voor 24 uur (van Roosbroeck, 2008). Filters zullen gewogen worden om PM_{2.5} concentraties te meten, filterreflectie zal gemeten worden om roetniveaus te meten, zoals eerder gedaan in de ESCAPE studie (Eeftens, 2012). De DiSCMini zal gebruikt worden om UFP continue te meten. Tegelijkertijd zullen proefpersonen een riem met een mobiele telefoon dragen. Deze telefoon bevat een projectspecifieke applicatie die fysieke activiteit en locatie meet. Ter validatie zal ook een reguliere GPS en Accelerometer gebruikt worden voor locatie en activiteit, respectievelijk. De GPS is de Trac King GPS tracker, welke met een interval van 1 seconde logt. De Accelerometer is een Actisleep+ Wireless bewegingsdetector, welke met een interval van 1 seconde logt. Proefpersonen zullen ook een vragenlijst over blootstelling aan rook en een activiteitendagboek invullen.

Biologische monsters

20 ml bloed, verdeeld over 3 buizen, zal verzameld worden via een standaard phlebotomie techniek van een ader in de onderarm. 10 ml bloed wordt verzameld in een EDTA-buis, 5ml wordt verzameld in een Serum-buis, 5ml wordt verzameld in een PAX-buis.

Na opwerken zullen OMIC analyses uitgevoerd worden op de nieuw-verzamelde bloedmonsters en een gearhiveerd bloedmonster van het EPIC-cohort.

Mond- en neuscellen

Omdat het wordt verwacht dat de mond en de neus target-organen zijn voor luchtverontreiniging, zullen cellen uit deze organen worden geanalyseerd voor een intermediaire respons.

Responses zullen worden onderzocht in

- RNA-expressie
- DNA-methylatie

Buccal scrapes worden verzameld door de binnenkant van de wang, richting achterzijde van de mond, te schrapen met een gepatenteerd plastic schrapertje.

Van iedere wang wordt een sample verzameld door 10 keer van boven naar beneden te schrapen. Het topje van de schraper zal worden afgebroken en opgeslagen in een Eppendorf vial. Deze procedure is voorheen uitgevoerd in de Asia Lung Study, gecoördineerd door dr R.C.H. Vermeulen, IRAS, Utrecht University.

Nasal swabs worden verzameld door de binnenkant van ieder neusgat te vegen met een 'wattenstaaf'. Van ieder neusgat wordt een sample verzameld door 5 seconden de swab rond je draaien achterin de neus. Het topje van de swab zal worden afgebroken en opgeslagen in een Eppendorf vial. Deze procedure is voorheen uitgevoerd in de Asia Lung Study, gecoördineerd door dr R.C.H. Vermeulen, IRAS, Utrecht University.

OMICS analyses:

Metabolomics zal worden uitgevoerd om nieuwe biomarkers te identificeren die blootstelling aan verschillende vervuilingstoffen aangeven om het mechanisme van gezondheidsklachten beter te begrijpen. Adductomics zal geanalyseerd worden op het interne exposoom met een non-targeted approach. Dit gebeurt door het meten van Human Serum Albumin (HSA) en adductomen voor 1) HSA-specifieke adducten gerelateerd aan luchtverontreiniging, gevonden door 2) het meten van gevonden adducten in humane monsters. Transcriptomics, Epigenomics, en Proteomics zullen bijdragen aan het karakteriseren van het interne exposoom, aan de relatie tot het externe exposoom. Een serie van testen zal inzicht geven in verschillende niveaus van celfunctie, welke informatie geven over oorzaak-gevolg relaties.

Secundaire uitkomstmaten

Tijdens de PEM-sessies wordt de luchtkwaliteit buiten het huis van de proefpersonen gemeten. Met deze gegevens wordt een vergelijking tussen gemeten luchtvervuiling op het huisadres en gemeten persoonlijke luchtvervuiling

mogelijk gemaakt. Tevens kan gekeken worden naar gemeten luchtvervuiling op het huisadres en gemodelleerde luchtvervuilingsniveaus.

Bloeddrukmetingen:

Bloeddruk zal worden gemeten met een automatische bloeddrukmeter (Omron M6, Omron Healthcare Europe BV, Hoofddorp, the Netherlands) volgens de aanbevelingen van The American Heart Association. Een verstelbare band van 22-42 cm zal geplaatst worden om de niet-dominante arm. Systolische en diastolische bloeddruk zullen minimaal twee maal gemeten worden met een 5 minuten interval (volgens het standaardprotocol) terwijl de proefpersoon zit. Als er twee overeenstemmende metingen zijn (verschil < 5 mmHg), zal het gemiddelde genomen worden voor analyse.

Spirometrie data:

FVC, FEV1, MEF, MMEF en PEF zullen gemeten worden met de EASYONE Spirometer (nidd Medical Technologies, Zurich, Switzerland) . Calibratie zal iedere dag gecontroleerd worden. Ieder proefpersoon zal minstens drie manoeuvres uitvoeren, en de beste waarden van een technisch correcte manoeuvre zullen worden geselecteerd, volgens de European Respiratory Society criteria.

Metten van lichaamslengte

De lichaamslengte zal gemeten worden na de eerste PEM-sessie. Er zal gebruik gemaakt worden van een meetlat (tot 220cm). De lichaamslengte zal gemeten

worden met een nauwkeurigheid van 1cm, nadat de proefpersoon de schoenen heeft uitgedaan. De gegevens over lichaamslengte zullen worden gebruikt ter ondersteuning van spirometrie data.

Metten van lichaamslengte zittend

De lichaamslengte zal in gezeten positie gemeten worden na de eerste PEM-sessie. Er zal gebruik gemaakt worden van een meetlat (tot 220cm). De lichaamslengte zal gemeten worden met een nauwkeurigheid van 1cm, nadat de proefpersoon heeft plaatsgenomen op een stoel. Vervolgens wordt de stoelhoogte ook gemeten. De gegevens over lichaamslengte zittend (indicatie voor torso volume) zullen worden gebruikt ter ondersteuning van spirometrie data.

Metten van gewicht

Het lichaamsgewicht zal i gemeten worden na de eerste PEM-sessie. Er zal gebruik gemaakt worden van een weegschaal (tot 150 kg). Het gewicht zal gemeten worden met een nauwkeurigheid van 1kg, nadat de proefpersoon de schoenen heeft uitgedaan. De gegevens over gewicht zullen worden gebruikt ter ondersteuning van spirometrie data.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

EXPOsOMICS is een multicenter studie, welke wordt uitgevoerd in 5 landen; Italie, Spanje, Zwitserland, Verenigd Koninkrijk en Nederland van eind 2013 tot eind 2014. In Nederland is het gepland om in januari 2014 te starten. Ieder centrum zal dezelfde Persoonlijk Blootstellingsmetingen (Personal Exposure

Monitoring (PEM)) procedures uitvoeren, gevolgd door de afname van biologisch materiaal. De EXPOsOMICS zal uitgevoerd worden in een subsample van een bestaand cohort, van wie er nog een bloedmonster beschikbaar is van de tijd van cohort-inclusie.

Dit voorstel aan de Medisch Ethische Commissie beslaat de procedures in Nederland, waar het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), onderdeel van Universiteit Utrecht, de enige verrichter is. Proefpersonen zullen gerecruteerd worden van de cohorten EPIC-Morgen en EPIC-Prospect, samen in het vervolg van dit document EPIC-NL genoemd.

In publicaties is veel informatie beschikbaar over het verband tussen milieufactoren en biologische effecten, risicofactoren en confounders (Brunekreef, 2002; Van Roosbroeck, 2008a; Van Roosbroeck, 2008b; Kaufman, 2012). Echter, veel van deze gegevens zijn niet gebaseerd op persoonlijk blootstellingsmetingen, waardoor er veel onzekerheid zit in blootstellingskwantificatie en bijbehorende risico's.

Inschattingen van blootstelling in grote epidemiologische studies zijn grotendeels gebaseerd op inschattingen van concentraties in het milieu (lucht en water). Deze gegevens kunnen echter verbeterd worden door biologische markers in het bloed, welke ontstaan na blootstelling aan milieufactoren.

Het exposoomconcept is voorgesteld om het genoom aan te vullen met gedetailleerde kenmerken van het individu en factoren waaraan de mens wordt blootgesteld tijdens het leven (Wild, 2005; Rappaport, 2010; Wild, 2011). De huidige uitdaging is om dit concept toe te passen in onderzoek, omdat blootstellingen lastig in te schatten zijn door verschillen tussen plaatsen en tijden.

Dit project is bedoeld om een volgende stap te zetten door data te verzamelen van het externe exposoom (persoonlijke blootstellingsmetingen aan luchtverontreiniging, meten van activiteit en locatie) en het interne exposoom (OMICS technieken op bloed en cellen uit mond en neus), bedoeld om nieuwe geïntegreerde biomarkers in relatie tot luchtverontreiniging op te sporen. Om kwaliteit van de blootstellingsschattingen te verhogen zal een gearcheveerd bloedsample geanalyseerd worden om verschillen te identificeren tussen korte termijn biomarkerexpressie na blootstelling en progressieve biomarkerexpressie door ouderdom (lange termijn).

De middelen die worden ontwikkeld in deze studie zullen de kwaliteit van blootstellingsschattingen verhogen, wat zal leiden tot minder onzekerheid in risico-inschattingen door luchtverontreiniging.

Deze studie is een van de eerste studies die het exposoom principe op grote schaal toepast in humane studies. Uniek aan dit project is het meten en toepassen van zowel het interne als het externe exposoom in detail. Alhoewel persoonlijke blootstellingsmetingen vaker worden uitgevoerd (Kaur, 2005; Briggs, 2008; Boogaard, 2010; Dons, 2012), gebeurt dit zelden met lange termijn

inschattingen (Aldgate, 2007; Van Roosbroeck, 2007) en nog helemaal niet met ultrafijne deeltjes (UltraFine Particles, UFPs).

Deze studie zal belangrijke nieuwe informatie leveren over:

1. Validiteit van standaard procedures in blootstellingsinschattingen van belangrijke vervuillingsbronnen, inclusief ultrafijne deeltjes
2. De relatie tussen externe en interne markers van blootstelling, resulterend in mogelijke nieuwe biomarkers voor blootstelling aan luchtvervuiling
3. Acute effectten van luchtvervuiling door meer gedetailleerde blootstellingsinschattingen

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om de inschatting van het individuele risico op ziekten, als gevolg van luchtvervuiling, in Europa beter te kunnen karakteriseren aan de hand van het interne en externe exposoom. De specifieke onderzoeksvragen zijn:

1. Kunnen nieuwe biomarkers van blootstelling aan luchtverontreiniging gekarakteriseerd worden door het interne exposoom aan de hand van untargeted OMICs (a.o. metabolomics, proteomics), gecorrigeerd voor lange-termijn of natuurlijke progressie in OMICs niveaus uit gearchiveerde samples, te vergelijken met gedetailleerde informatie over het externe exposoom met persoonlijke blootstellingsmetingen?
2. Kunnen nieuwe biomarkers van blootstelling aan luchtverontreiniging geïdentificeerd worden in doelorganen van luchtvervuiling, zoals in de mond en in de neus?
3. Wat is de overeenkomst tussen demodelleerde blootstelling aan luchtvervuiling en de persoonlijk gemeten blootstelling voor belangrijke stoffen (externe exposoom)?
4. Kunnen korte-termijn blootstellingen aan luchtverontreiniging longfunctie en bloeddruk beïnvloeden?

Onderzoeksopzet

In de Exposomics studie zullen veertig (40) proefpersonen uit vijf verschillende studiegebieden (Italië, Nederland, Zwitserland, Spanje en Verenigd Koninkrijk) drie 24 uren Personal Exposure Monitoring (PEM)-sessies vervullen, verspreid over één jaar. Deze METC aanvraag beslaat enkel het werk in Nederland. In Nederland zullen veertig gezonde niet-rokende vrijwilligers van 50-70 jaar oud zullen worden gerekruteerd uit het EPIC-NL cohort, waar een bloedmonster is verzameld bij cohortinclusie (midden jaren 90).

Alle geschikte proefpersonen, bepaald aan de hand van de EPIC-NL database, zullen een recruiteringsbrief ontvangen (met studiedetails en een bevestigingsbrief) en een Screeningsvragenlijst (SQ). Geïnteresseerde

vrijwilligers sturen een ingevulde brief en vragenlijst terug naar IRAS. Op basis van de SQ gegevens wordt de geschiktheid definitief bepaald.

Geschikte personen zullen worden bezocht door een veldwerker, om (a) te zien of de persoon gemotiveerd is om mee te doen, (b) om details over de studie uit te leggen en alle apparatuur te laten zien, (c) vragen van de proefpersoon te beantwoorden. Bij akkoord zal de proefpersoon een Baseline Vragenlijst (BQ) invullen. Ondertussen noteert de veldwerker huis- en straatkarakteristieken in de Home Characterization Form (HCF) en Outdoor Characterization Form (OCF). Wanneer beiden klaar zijn zullen een (voorlopige) afspraken voor de 24 uren PEM sessies gemaakt worden.

Tijdens een PEM-sessie zal de proefpersoon worden bezocht door een veldwerker om de rugzak en riem met luchtmeters uit te reiken. De proefpersoon zal de rugzak en riem met PEM-meters dragen voor 24 uur, terwijl gewone dragelijke bezigheden worden uitgevoerd.

Tegelijkertijd zal er een set luchtmeters buiten het huis van de proefpersoon dezelfde stoffen meten.

Tijdens de 24uurs PEM-sessie zullen de proefpersonen een PEM-sessie vragenlijst (PSQ) invullen over blootstelling aan rook en fijnstof, een Tijd-Activiteitsdagboek (TAD) over de 24uurs meetperiode en een voedselvragenlijst (FQ) over de laatste 48 uur.

Aan het einde van iedere PEM sessie zal een veldwerker en een medisch specialist de proefpersoon bezoeken. De medisch specialist zal een bloedmonster (20ml), 2 buccal scrapes (mondcellen) en 2 nasale swabs (neuscellen) verzamelen voor OMICS analyse. Verder wordt longfunctie en bloeddruk gemeten en de PSQ, TAD en FQ worden gecontroleerd.

De veldwerker zal de luchtmeters controleren en afsluiten.

Biologische monsters worden naar het onderzoekscentrum gebracht, verwerkt, en opgeslagen bij -80 graden Celsius.

Als alle PEM sessies zijn afgerond zullen OMICS analyses uitgevoerd worden met de nieuw-verzamelde bloedmonsters, gebruikt voor onderzoek naar biomarker-responses op lange en korte termijn, en een gearcheveerd bloedmonster van EPIC-NL, gebruikt om te kijken naar lange-termijn en natuurlijke progressie van biomarker-niveaus. Dezelfde analyses zullen worden uitgevoerd op de verzamelde mond en neuscellen. Metabolomics, Adductomics, Transcriptomics, Epigenomics, en Proteomics analyses zullen worden uitgevoerd om systemische biomarkers te detecteren in relatie tot blootstelling aan luchtverontreiniging. Analyses voor een specifieke OMIC zullen uitgevoerd worden in hetzelfde laboratorium voor alle vijf studiegebieden.

Spirometrie en bloeddrukmetingen worden uitgevoerd voor een gedetailleerd beeld van directe respiratoire en cardiovasculaire reacties op luchtvervuiling. Deze effecten zijn in literatuur beschreven, maar de opzet van deze studie biedt kansen om de effecten in meer detail te onderzoeken.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers in deze studie zouden een kleine fysiologische belasting kunnen ervaren door de PEM-sessies (n=3) of de verzameling van biologische samples (n=3). Deelnemers zullen geen verhoogde gezondheidsrisico's lopen door deelname aan deze studie.

Deze studie is een observatiestudie, dus deelnemers lopen geen verhoogde gezondheidsrisico's. Het vervullen van de PEM-sessies kan voor kleine ongemakken zorgen, omdat het meedragen van luchtmeters aandacht vereist. Echter, in voorgaande studies heeft deze aanpak (met n=6) geen noemenswaardige problemen gegeven. Het afnemen van een bloedmonster kan als onprettig worden ervaren, er kan een bloeditstoring ontstaan die normaalgesproken snel zal herstellen. Het uitvoeren van spirometrie kan leiden tot kortstondige duizeligheid doordat er een flinke inspanning vereist is. Ook deze symptomen verdwijnen normaalgesproken zeer snel.

Ver afnemen van andere biologische samples wordt niet geassocieerd met fysiologische ongemakken, omdat collectie slechts enkele seconden kost.

Privacy wordt gegarandeerd door data gecodeerd op te slaan op een beveiligde server bij IRAS. De code zal bestaan uit een drie-cijferig nummer, wat op alle formulieren en samples gebruikt zal worden. De decodeersleutel voor de code zal bewaard worden op een aparte computer, welke enkel met toestemming van de hoofdonderzoeker gebruikt kan worden.

Onderzoeker zullen biologische samples verwerken, maar namen zijn hierbij vervangen door een code. Alle informatie is beveiligd met professionele geheimhouding, persoonlijke data wordt onder geen enkele omstandigheid gedeeld. Standaardprocedures gelden aangaande professionele geheimhouding en iedereen die betrokken is bij data analyse is hiervan op de hoogte.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Yalelaan 2
Utrecht 3584 CM
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Yalelaan 2

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)

Deelnemer is lid van het EPIC-NL cohort of woont aan een drukke straat
Deelnemer van het EPIC-NL cohort heeft bij cohort inclusie een bloedmonster afgestaan (welke nog steeds beschikbaar is)
Het EXPOsOMICS project heeft de toestemming van EPIC-NL gekregen om proefpersonen via het cohort aan te schrijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemer is jonger dan 50 of ouder dan 70 ten tijde van eerste meetdag
Deelnemer is roker of ex-roker (minder dan 6 maanden) sinds cohort inclusie.
Deelnemer leeft samen met roker of ex-roker(minder dan 6 maanden)
Deelnemer heeft een dokter gediagnosticeerde chronische aandoening (bijv. IHD, CVD, COPD, Astma, Diabetes, Crohn).
Deelnemer heeft/had kanker (behalve non-melanoma skin cancer).
Deelnemer wordt gehinderd bij dagelijkse activiteiten door fysieke beperkingen
Deelnemer heeft een baan met diesel-uitlaatgassen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-02-2014

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL45499.041.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-03-2015
Totaal aantal deelnemers:	43