

De rol van actief vWF bij fysiologische bloedplaatjesadhesie en aggregatie

Gepubliceerd: 27-02-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Ons primaire doel is om inzicht te verkrijgen in de rol van actief vWF in de fysiologische bloedplaatjes adhesie en aggregatie. Specifiek willen we de volgende vraag beantwoorden:1. Kan de VHH, gericht tegen het A1 domein van vWF, interfereren met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48403

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Actief vWF en bloedplaatjes

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)

Synoniemen aandoening

von Willebrand Ziekte type 2B, vWZ 2B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Synapse Research Institute; Maastricht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Actief vWF, Adhesie, Aggregatie, Bloedplaatjes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieuitkomst is actief von Willebrand levels, genormaliseerd naar levels in normal pooled plasma (% of NPP), gemeten door de immunosorbent assay.

Secundaire uitkomstmaten

- * Binding van de VHH aan verschillende vormen van vWF (uitgedrukt als OD bij 490 nm na toevoeging van substraat OPD aan de reactie)
- * Ristocetine-geïnduceerde vWF-plaatjes binding, gemeten met een flow cytometrische test, uitgedrukt als median fluorescente index (MFI)
- * Ristocetine-, collageen of ADP-geïnduceerde vWF-afhankelijke plaatjes agglutinaties of aggregaties (respectievelijk), gemeten met LTA, uitgedrukt als maximale plaatjes aggregatie.
- * Apertuur sluitingstijd, gemeten met PFA-200, uitgedrukt in secondes
- * Plaatjes-bedeekte oppervlakte (%), gemeten uit foto's genomen tijdens de perfusie experimenten
- * Fluorescente intensiteit (AU), gemeten uit foto's genomen tijdens de perfusie experimenten
- * Plaatjesaantal

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

vWF medieert bloedplaatjes adhesie en aggregatie bij het optreden van vaatschade.¹ De multimeren structuur laat vWF bloedplaatjes binden aan de vaatwand door als het ware een moleculaire brug te vormen tussen het blootliggende subendotheliale collageen en de bloedplaatjes GP1b receptor, met name bij hoge bloedstroomsnelheid.² Hoewel bloedplaatjes en vWF samen voorkomen in de circulatie vormen ze normaal gesproken niet spontaan een complex. Bij fysiologische omstandigheden bevinden vWF multimeren zich in een gevouwen, globulaire vorm die het A1 domein beschermt tegen interactie met plaatjes GP1b. Echter, na vaatschade induceert immobilisatie aan subendotheliaal collageen en toegenomen bloedstroomsnelheid ontvouwing van vWF.³ Door deze conformatieverandering komt het A1 domein beschikbaar voor plaatjes-vWF interactie, vandaar de naam "actief vWF".⁴ Omdat het neutraliseren van de interactie van GP1b met vWF een aantrekkelijke strategie is voor het behandelen/voorkomen van pathologische plaatjes-vWF interactie hebben andere groepen eerder variable heavy chain antibody fragmenten (VHHs) tegen het vWF A1 domein ontwikkeld. Wij hebben ook een llama-VHH ontwikkeld die een cryptische epitoop in het vWF A1 domein herkent die alleen beschikbaar is in actief (geopend) vWF. Ons doel is om met behulp van verschillende functionele assays de eigenschappen van onze VHH te karakteriseren, met andere woorden kan de VHH de vWF-plaatjesinteractie moduleren?

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om inzicht te verkrijgen in de rol van actief vWF in de fysiologische bloedplaatjes adhesie en aggregatie. Specifiek willen we de volgende vraag beantwoorden:

1. Kan de VHH, gericht tegen het A1 domein van vWF, interfereren met vWF-plaatjes binding?

Deze vraag zullen we trachten te beantwoorden door gebruik te maken van de volgende technieken:

- a. Immunosorbent assay (ELISA)
- b. Flow-cytometrische plaatjesfunctie assay (PACT)
- c. Licht transmissie aggregometrie (LTA)
- d. Plaatjesfunctie analyzer-200 (PFA-200)
- e. Volbloed perfusie test

Onderzoeksopzet

Dit is een experimentele (in vitro) studie. Het bestaat enkel uit in vitro experimenten waarbij volbloed wordt gebruikt (en plaatjes-rijk plasma (PRP), plaatjes arm plasma (PPP) en gewassen plaatjes verkregen uit volbloed). Gezonde vrijwillige donoren zullen alleen een venapunctie ondergaan in het kader van deze studie, geen andere interventie(s).

Inschatting van belasting en risico

Deze studie brengt verwaarloosbare risico's met zich mee. Deelname omvat afname van bloed van gezonde individuen via een venapunctuur. De hoeveelheid bloed die wordt afgenomen is afhankelijk van het experiment en varieert tussen de 3 mL (PACt) tot 36 mL (LTA). De belasting en risico's zijn minimaal. De experimentele data zullen geen consequenties hebben voor de donor; het bloed wordt geanonimiseerd direct na afname en als de onderzoeker zich bewust is van de donor zal hij/zij niet op de hoogte worden gebracht van de resultaten. De belasting van deelname is minimaal omdat het 1 enkele venapunctie omvat.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 70
Maastricht 6229 EV
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Oxfordlaan 70
Maastricht 6229 EV
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)

* 18 jaar of ouder

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Geschiedenis van trombose of bloedingen
- * Gebruik van antistollingsmedicatie, aspirine of andere plaatjesfunctie inhibitors
- * Gebruik van statines en/of ACE inhibitors
- * Diagnose van lever en/of nierfalen
- * Chronische inflammatoire ziekten, zoals reumatoïde artritis, psoriasis, inflammatoire darmziekten, systemische lupus erythematosus (SLE), diabetes mellitus (DM)
- * Maligniteiten (exclusief basaalcelcarcinoom van de huid)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-03-2019

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL67430.068.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-03-2020
Totaal aantal deelnemers: 15