

De functie van CX3CR1 receptoren op circulerende patrolling monocytes en andere leukocyten bepalen de Ernst van longemfyseem bij patienten met genotype ZZ alfa-1-antitrypsine deficiëntie

Gepubliceerd: 23-07-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling: De variabiliteit bepalen in de bloedsomloop van het aantal patrouillerende monocyten en hun expressie van CX3CR1 verkregen van volwassen ZZ-AATD-patiënten in vergelijking met partner als controle. Secundaire doelstelling (en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49069

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CX3CR1 functie bij patienten met alfa-1-antitrypsine deficiëntie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

erfelijk tekort aan het eiwit alfa-1-antitrypsine, uitgerekte longen

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Longziekten

Overige ondersteuning: Stichting AIR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alfa-1-antitrypsine deficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de variabiliteit in de bloedcirculatie van het aantal patrouillerende monocyten en hun expressie van CX3CR1 te meten bij volwassen ZZ-AATD-patiënten in vergelijking met partner als controle.

Secundaire uitkomstmaten

1) Om te bepalen of lage expressie van CX3CR1 op PBMC in bloed geassocieerd is met de ernst van emfyseem bij proefpersonen met ZZ-AATD.

(2) Om te bepalen of expressie van andere chemokinereceptoren (dan CX3CR1) op PBMC in bloed geassocieerd is met de ernst van emfyseem bij proefpersonen met ZZ-AATD.

(3) om te bepalen of beschadiging van pulmonale microvasculaire endotheelcellen (pMVEC's) weerspiegeld door de hoeveelheid E-selectine EMP (endotheel-microdeeltjes, die von-Willebrand-negatief zijn) in plasma gecorreleerd is met een van de resultaten die zijn gevonden in secundair doel nr. 2 .

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alpha-1-antitrypsine (AAT) is het belangrijkste anti-protease eiwit in serum bij mensen. De genetische deficiëntie (AATD) ervan leidde in 1985 tot de protease-antiprotease-onbalans hypothese om de ontwikkeling van emfyseem te verklaren. Deze hypothese voorspelde dat het herstel van de balans door intraveneuze toediening van AAT, geïsoleerd uit bloed van gezonde donoren, de progressie van emfyseem zou stoppen. Tot op heden is dit niet bewezen door metingen van een effect op longfunctiewaarden (FEV1 of DLCO) in klinische onderzoeken. Daarom willen we een nieuwe hypothese onderzoeken. Op basis van eerder gemeten voorlopige resultaten veronderstellen we dat veranderde PBMC-subpopulaties en een daaruit voortvloeiend defect in de CX3CL1 / CX3CR1-as een cruciale rol spelen in de pathogenese van emfyseem geassocieerd met erfelijke AAT-deficiëntie. Bovendien kunnen gewijzigde subsets van PBMC, zoals patrouillerende monocysten, bijdragen aan schade aan pulmonale microvasculaire endotheelcellen (pMVEC). pMVEC schade is versterkt aanwezig bij emfyseem.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: De variabiliteit bepalen in de bloedcirculatie van het aantal patrouillerende monocysten en hun expressie van CX3CR1 verkregen van volwassen ZZ-AATD-patiënten in vergelijking met partner als controle.

Secundaire doelstelling (en): (1) Bepalen of lage expressie van CX3CR1 op PBMC in bloed geassocieerd is met de ernst van emfyseem bij proefpersonen met ZZ-AATD. (2) Bepalen of expressie van andere chemokinereceptoren (dan CX3CR1) op PBMC in bloed geassocieerd is met de ernst van emfyseem bij proefpersonen met ZZ-AATD. (3) bepalen of beschadiging van pulmonale microvasculaire endotheelcellen (pMVEC's) weerspiegeld wordt door de hoeveelheid E-selectine EMP (endotheel-microdeeltjes, die von-Willebrand-negatief zijn) in plasma gecorreleerd is met een van de resultaten die zijn geïdentificeerd in secundair doel nr. 2 .

Onderzoekopzet

Dit is een case-control exploratieve studie met een adaptief ontwerp voor patiënten die bekend zijn met de diagnose ZZ-AATD. Controles zijn partners van ZZ-AATD-patiënten. Om analyseproblemen met mRNA-sequentie gegevens te voorkomen, zou er ongeveer dezelfde verdeling van geslacht moeten zijn van het aantal controles en ZZ-AATD patiënten. Om de effecten van epigenetische factoren op onze hypothese te compenseren, hebben we de studie met partners als controles ontworpen. Naar onze ervaring komen partners vaak samen met patiënten naar onze kliniek, het enige NFU-gecertificeerde nationale referentiecentrum

voor de AATD-aandoening.

Inschatting van belasting en risico

Een verwachte bijwerking veroorzaakt door longfunctietesten kan tachycardie zijn als gevolg geïnhaleerd salbutamol. De tachycardia is van voorbijgaande aard en kan eventueel medicamenteus behandeld worden als proefpersoon daarom vraagt.

Een mogelijk maar zeldzaam van veneuze bloedafname is flebitis van het aangeprikte bloedvat.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Om in aanmerking te komen voor PBMC-bloedafname in deze studie, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

- * Bekend ZZ-AATD genotype bij de studiepatiënt.
- * Leeftijd tussen 30 en 75 jaar.
- * Partner moet een normaal AAT-genotype hebben, zoals bepaald met een PCR-kit: AlphaKit-Quickscreen (zie rubriek 6.3, onderzoeksprocedures).
- * Partner moet een normalel gasdiffusie van de longen hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- * ZZ-AATD-patiënt of partner rookt.
- * Patiënten of partner die de afgelopen 3 maanden een infectie hebben gehad.
- * Patiënten of partner die worden behandeld voor elk type kanker.
- * Elke comorbiditeit die naar het oordeel van de onderzoeker de interpretatie van de primaire uitkomstparameter van het onderzoek kan verstoren.

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: 07-09-2020
Aantal proefpersonen: 56
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	NL74125.058.20