



Project nr	3.2.09.034
NL project titel	De cyclic AMP effector Epac: nieuwe wegen in de behandeling van ontstekingen, tissue remodelling en luchtwegvernauwing in COPD
Engelse titel	The novel cyclic AMP effector Epac: new avenues in the treatment of inflammation, tissue remodelling and airway narrowing in COPD
Totale studieduur	16-10-2009 / 16-10-2013
Aanvragers Uitvoerende organisaties en onderzoekers:	Mw. Prof. M. Schmidt, Prof.dr. W. Timens, prof.dr. H. Meurs RUG / UMCG

Eindverslag

“Chronic obstructive pulmonary disease” (COPD) is een chronische ontstekingsziekte van de longen die meestal veroorzaakt wordt door tabaksrook of luchtvervuiling. Miljoenen mensen lijden wereldwijd aan COPD, wat grote medische en economische schade veroorzaakt. COPD wordt gekarakteriseerd door een progressieve en irreversibele vermindering van de longfunctie, die gepaard gaat met ontstekingsprocessen, structurele veranderingen en emfyseem ontwikkeling in de luchtwegen. De moleculaire en cellulaire processen die de ziekte kenmerken en veroorzaken zijn nauwelijks bekend. Deze kennis zou echter een doorbraak in de behandeling en genezing van COPD kunnen betekenen.

In dit project hebben wij ons tot doel gesteld om de rol van Epac1 en Epac2 (exchange protein directly activated by cAMP) in ontstekingsreacties en bij structurele verandering van de luchtwegen te bepalen. Onze studies in luchtweggladde spiercellen hebben aangetoond dat Epac de tabaksrook-geïnduceerde ontsteking remt. Bij COPD patiënten is deze functie verdwenen en is ook de expressie van Epac1 verminderd. Dit gebeurt vermoedelijk door de productie van miRNA7. Verder blijkt in epitheelcellen dat zowel E-cadherin als AKAP9 (A-kinase anchoring protein9), dat Epac kan binden, de tabaksrook-geïnduceerde daling van de epitheliale barrière functie kan tegenhouden. Tot slot geven onze studies in Epac-deficiënte muizen aan dat Epac1 en Epac2 verschillende processen sturen die van belang zijn voor de pathogenese van COPD. Samengevat tonen onze studies aan dat Epac een belangrijke pathofysiologische rol speelt bij ontstekingsreacties en structurele verandering van de luchtwegen bij COPD. Onze studies kunnen leiden tot een betere inzetbaarheid van farmaca die zich richten op de intracellulaire signaalstof cyclisch AMP.