

Kwalitatieve en kwantitatieve bepaling van innate regulatoire t cellen in bloed en bronchoalveolaire lavage vloeistof van patienten met pulmonale sarcoidosis en gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 20-07-2006 Laatste bijgewerkt: 20-06-2024

De primaire vraag van het onderzoek betreft de karakterisering van de regulatoire T cel populatie in perifeer bloed en bronchoalveolaire lavage in patiënten met sarcoïdose versus gezonde controles. Wat is de frequentie en het phenotype van deze...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON29919

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rol van regulatoire t cellen in patienten met pulmonale sarcoidosis.

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Sarcoïdose, Ziekte van Besnier Boeck

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: St. Antonius Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunologie, lofgren, regulatoire t cellen, sarcoidosis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

immuno phenotypische analyse: 1 - expressie van eiwitten (absoluut en percentueel)

2 - intensiteit van eiwit

expressie per cel

beiden zowel in lavage-vloeistof als perifeer bloed

functionele analyse: 1 - proliferatie (%)

2 - cytokine produktie (concentratie)

in perifeer bloed

physiologische analysis: meting van auto antilichamen in perifeer bloed

genetisch analyse: indien bovenstaand onderzoek significant verschil laat zien

mbt eiwit expressie dan wel cytokine produktie, worden relevante genen (PTPN22, CTLA4, CD103, TGF β -1) getypeerd en gescreend op aanwezige polymorfismen.

Secundaire uitkomstmaten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale sarcoïdose is een chronische inflammatoire afwijking waarvan de oorzaak niet bekend is. De ziekte wordt gekenmerkt door niet-verkazende granulomen en gecompartmentaliseerde ontsteking met accumulatie van geactiveerde CD4+ lymphocyten in de long [1,2]. Tot op heden is het antigeen waartegen de immuunrespons is gericht nog niet ontdekt, echter een mogelijke rol van bacteriën is intensief onderzocht. Met name met betrekking tot Gram-positieve en intracellulaire bacteriën, zoals mycobacteria en propionibacteria, is gesuggereerd dat ze een rol spelen bij het ontstaan van sarcoïdose [3-5].

Persistente antigeen presentatie kan leiden tot chronische inflammatie en uiteindelijk tot destructie van longweefsel. De balans tussen de beschermende en de immuun pathologische effecten van de immuunrespons in sarcoïdose bepaalt een goede prognose in patiënten met sarcoïdose, bv Löfgren syndroom of een chronische manifestatie met ernstige long fibrosis en afname van longfunctie.

Het is bekend dat een unieke populatie witte bloedcellen, regulatoire t cellen, verantwoordelijk zijn voor de suppressie van cellulaire immuunresponsen. Naast cel-intrinsieke perifere tolerantie mechanismen spelen deze CD4+CD25hoog Tregs een onontbeerlijke rol in het onderhouden van natuurlijke tolerantie, in het afwenden van autoimmuun reacties alsook het controleren van ontstekingsreacties [6-12].

Regulatoire t cellen onderdrukken zowel Th1- en Th2 gemedieerde immuun responsen zodanig dat de immuunrespons krachtig genoeg is om het antigeen te klaren terwijl ongewenste immuun pathologie voorkomen wordt. In het geval van een tekort aan Tregs kan de Th1- en Th2 respons te groot zijn en resulteren in autoimmuun ziekten, asthma en allergie, afstoting van lichaamsvreemd weefsel en in sommige gevallen te vroeg geboorte. Een overvloed aan Tregs reduceert het potentiaal van de immuunrespons en kan een adequate respons voorkomen tegen tumoren en infectie ziekten [6,13].

De laatste jaren zijn door intensief onderzoek vele publicaties verschenen die de rol van Tregs beschrijven in verschillende autoimmuun- en chronische inflammatoire ziekten [14-19]. Met betrekking tot sarcoïdose, heeft Planck et al 2003 [20] een verhoogd percentage CD4+CD25hoog lymphocyten in perifere bloed en BAL gevonden in patiënten met Löfgren syndroom in vergelijking met gezonde controles en suggereert dat accumulatie van Tregs gedurende inflammatoire condities een strategie is voor het remmen van schadelijke ontstekingsreacties. Zeer recent, een artikel gepubliceerd in februari 2006, heeft Miyara et al

[21] een vergrote maar niet goed werkende Treg subset gevonden in sarcoïdose patiënten met actieve ziekte. Meer specifiek, Treg cellen geïsoleerd uit perifeer bloed kunnen de proliferatie van effector t cellen onderdrukken maar niet de uitstoot van pro-inflammatoire cytokinen TNFa en IFNg.

Beide studies wijzen op een expliciete rol van Tregs, echter wordt geen onderscheid gemaakt tussen acute sarcoïdose en sarcoïdose met chronische manifestaties, geassocieerd met specifieke klinische en radiologische kenmerken.

Zoals eerder genoemd, een insufficiënte Treg populatie (quantitatief danwel functioneel inadequaat), kan leiden tot chronische inflammatie in sarcoïdose patiënten en uiteindelijk tot onherstelbaar littekenweefsel/fibrosis.

Onze hypothese is dat in patiënten met sarcoïdose het aantal Treg cellen verhoogd is en dat patiënten met chronisch manifestaties een afwijkende Treg populatie hebben ten opzichte van patiënten met acute sarcoïdose. Phenotypische analyses van Treg cellen uit perifeer bloed en BAL alsook functionele ex vivo stimulatie assays zullen inzicht verschaffen in de rol van Treg cellen in sarcoïdose, met name hun betrokkenheid in het chronisch ziekte verloop.

References

1. Hunninghake GW, Crystal RG: Pulmonary sarcoïdose: a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. N Engl J Med-34, 1981.
2. Pierce TB, Margolis M, Razzuk MA: Sarcoïdose: still a mystery? Proc (Bayl Univ Med Cent)-12, 2001.
3. du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P: Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoïdose? J Intern Med-17, 2003.
4. Fite E, Fernandez-Figueras MT, Prats R, Vaquero M, Morera J: High prevalence of Mycobacterium tuberculosis DNA in biopsies from sarcoïdose patients from Catalonia, Spain. Respiration-6, 2006.
5. Fujita H, Eishi Y, Ishige I, Saitoh K, Takizawa T, Arima T, Koike M: Quantitative analysis of bacterial DNA from Mycobacteria spp., Bacteroides vulgatus, and Escherichia coli in tissue samples from patients with inflammatory bowel diseases. J Gastroenterol-16, 2002.
6. Belkaid Y, Rouse BT: Natural regulatory T cells in infectious disease. Nat Immunol-6, 2005.
7. DeJaco C, Duftner C, Grubeck-Loebenstein B, Schirmer M: Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. Immunology-300, 2006.
8. Huehn J, Siegmund K, Hamann A: Migration rules: functional properties of naive and effector/memory-like regulatory T cell subsets. Curr Top Microbiol Immunol-114, 2005.
9. Kronenberg M, Rudensky A: Regulation of immunity by self-reactive T cells. Nature-604, 2005.

10. Siegmund K, Feuerer M, Siewert C, Ghani S, Haubold U, Dankof A, Krenn V, Schon MP, Scheffold A, Lowe JB, Hamann A, Syrbe U, Huehn J: Migration matters: regulatory T-cell compartmentalization determines suppressive activity in vivo. *Blood*-104, 2005.
11. von Boehmer H: Mechanisms of suppression by suppressor T cells. *Nat Immunol*-44, 2005.
12. Lehmann J, Huehn J, de la RM, Maszyzna F, Kretschmer U, Krenn V, Brunner M, Scheffold A, Hamann A: Expression of the integrin alpha Ebeta 7 identifies unique subsets of CD25+ as well as CD25- regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*-6, 2002.
13. Damoiseaux J: Regulatory T cells: back to the future. *Neth J Med*-9, 2006.
14. Battaglia A, Di Schino C, Fattorossi A, Scambia G, Evoli A: Circulating CD4+CD25+ T regulatory and natural killer T cells in patients with myasthenia gravis: a flow cytometry study. *J Biol Regul Homeost Agents*-2, 2005.
15. Belkaid Y, Piccirillo CA, Mendez S, Shevach EM, Sacks DL: CD4+CD25+ regulatory T cells control Leishmania major persistence and immunity. *Nature*-7, 2002.
16. Cao D, van Vollenhoven R, Klareskog L, Trollmo C, Malmstrom V: CD25brightCD4+ regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*-46, 2004.
17. Frey O, Petrow PK, Gajda M, Siegmund K, Huehn J, Scheffold A, Hamann A, Radbruch A, Brauer R: The role of regulatory T cells in antigen-induced arthritis: aggravation of arthritis after depletion and amelioration after transfer of CD4+CD25+ T cells. *Arthritis Res Ther*-301, 2005.
18. Guyot-Revol V, Innes JA, Hackforth S, Hinks T, Lalvani A: Regulatory T Cells are Expanded in Blood and Disease Sites in Tuberculosis Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005.
19. Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA: Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*-9, 2004.
20. Planck A, Katchar K, Eklund A, Gripenback S, Grunewald J: T-lymphocyte activity in HLA-DR17 positive patients with active and clinically recovered sarcoïdose. *Sarcoïdose Vasc Diffuse Lung Dis*-7, 2003.
21. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, Kambouchner M, Valeyre D, Chapelon-Abric C, Debre P, Piette JC, Gorochoy G: The immune paradox of sarcoïdose and regulatory T cells. *J Exp Med*-70, 2006.

Doel van het onderzoek

De primaire vraag van het onderzoek betreft de karakterisering van de regulatoire T cel populatie in perifeer bloed en bronchoalveolaire lavage in patiënten met sarcoïdose versus gezonde controles. Wat is de frequentie en het phenotype van deze cellen en zijn ze functioneel competent.

De secundaire vraag betreft de vergelijking tussen patiënten met acute vorm van sarcoïdose, Löfgren syndroom, versus patiënten met chronische manifestaties van sarcoïdose. Hierbij is de hypothese dat de laatstgenoemde patiënten groep een

afwijkende Treg populatie heeft.

Antwoorden op deze vragen geven inzicht in de immuun (patho) fysiologie van de ziekte en een mogelijk therapeutisch aanknopingspunt om de ziekte te behandelen.

Onderzoeksopzet

De opzet van het onderzoek is observationeel. Broncho alveolaire lavage en venapunctie worden 1 keer uitgevoerd bij geïncludeerde patienten in het kader van diagnostiek. Extra bloed wordt afgenomen uit bestaande venapunctie.

Inschatting van belasting en risico

De BAL en bloedafname worden in het kader van de diagnostiek uitgevoerd, risico's van extra bloed afstaan uit bestaande venapunctie zijn minimaal. Dit onderzoek komt toekomstige patienten ten goede.

Contactpersonen

Publiek

St. Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
3430 EM Nieuwegein
Nederland

Wetenschappelijk

St. Antonius Ziekenhuis

Koekoekslaan 1
3430 EM Nieuwegein
Nederland

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)

Klinisch sterke verdenking op sarcoidosis
Alveolaire lymfocytose ($\geq 15\%$)
Histologisch bewezen sarcoidosis
eerste presentatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

eerder steroid gebruik, roken

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-02-2007
Aantal proefpersonen:	70

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

20-07-2006

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

MEC-U: Medical Research Ethics Committees United
(Nieuwegein)

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

CCMO

ID

NL11549.100.06