

Biobanking en identificatie van biomarkers en onderzoek naar het afweersysteem bij multiple sclerose

Gepubliceerd: 07-11-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De doelstellingen van dit initiatief zijn: 1. Opzetten van de ziekte-georiënteerde biobank: verwerking en opslag van bloed en hersenvocht specimen en gezondheidsinformatie van MS patiënten (waaronder kunnen vallen: patientengegevens,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37545

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MS biobank

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

multiple sclerose: MS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: afweersysteem, biobanking, biomarkers, multiple sclerose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Biobanking

Een biobank is een collectie van lichaamsvloeistoffen (bloed, hersenvocht), geïsoleerde cellen en/of weefsel afgehaald door gezonde vrijwilligers en/of patiënten met gekoppelde medische informatie, die beschikbaar wordt gemaakt voor verder biomoleculair en medisch onderzoek. De Nijmegen MS biobank is een ziekte-georiënteerde biobank, aangezien de specimen verzameld zullen worden in de context van medische diagnose en behandeling. Biobanken vormen een voorziening voor onderzoekers om hun begrip van complexe ziektebeelden zoals MS te verhogen, vanwege de grote variatie in verloop, complexiteit en heterogeniteit. De mogelijkheid om verschillende fasen van de ziekte, en/of behandelingsvormen te vergelijken op moleculair niveau is behulpzaam bij het vinden van biomarkers voor de diagnose van een ziekte of de voorspelling van het verloop ervan.

Biomarker onderzoek

Voor MS is in de vroege fasen moeilijk een diagnose te stellen, aangezien de kenmerken en symptomen van MS sterk kunnen lijken op die van andere aandoeningen, en er een combinatie van klinisch onderzoek en MRI nodig is om de diagnose te kunnen stellen. Er is dringend behoefte aan een minimaal invasieve, zeer gevoelige en specifieke diagnostische en prognostische biomarkers om MS te kunnen identificeren en volgen. Biomarkers kunnen helpen bij de diagnose van MS, het voorspellen van het begin van de ziekte, en het selecteren van een passende behandeling. Biomarker onderzoek zal de volgende benaderingen omvatten: nucleïnezuur analyse, proteomics, en serologische analyses.

Omkering van de pathologische auto-immun respons

Op dit moment is er geen genezing van MS mogelijk. Er zijn alleen alleen symptoom verminderende immuunsysteem-onderdrukkende medicijnen beschikbaar die de onvermijdelijke progressie van de ziekte slechts vertragen. Aangezien deze medicijnen langdurig moeten worden gebruikt om effectief te zijn, kunnen de neveneffecten zeer ernstig zijn (infecties, kanker). Het doel van dit deelproject is het onderzoeken van een nieuw concept om de progressie van de ziekte te stoppen door een therapeutische vaccinatie. Dit stopt de ziekteveroorzakende pathologische auto-immuun respons door tolerantie op te wekken voor specifieke auto-antigenen. Op deze manier kan verdere progressie van de ziekte worden voorkomen. Om dit concept te onderzoeken, zijn cellen en serum nodig om vast te stellen of ex-vivo dendritische cellen en pathologische autospecifieke T-cellen gestimuleerd kunnen worden met dit therapeutische vaccin met als doel tolerantiemechanismen op te wekken, zodat tolerantie voor het auto-antigeen wordt opgewekt. Dit concept therapeutische vaccin kan leiden tot een genezende behandeling voor zowel MS als andere auto-immuniteitsziekten.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van dit initiatief zijn:

1. Opzetten van de ziekte-georiënteerde biobank: verwerking en opslag van bloed en hersenvocht specimen en gezondheidsinformatie van MS patienten (waaronder kunnen vallen: patientengegevens, familiegeschiedenis, levensstijl en genetische informatie);
2. Ontwikkelen van een diagnostische test voor vroege fasen van MS gebaseerd op moleculaire biomarkers (DNA, RNA, proteïnen en antilichamen) aanwezig in serum en hersenvocht;
3. Opzetten van een benadering voor een nieuw therapeutisch vaccin voor de behandeling van MS gebaseerd op het opwekken van tolerantie voor auto-antigenen.

Onderzoeksopzet

Alle patienten die het MC centrum Nijmegen bezoeken en voldoen aan de inclusie/exclusie criteria worden uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek. Voorafgaand aan het verzamelen van gegevens en afnemen van specimen wordt aan elke patient het Patient Informatie en Toestemmingsformulier. Er zal ook een oproep voor deelname aan het onderzoek worden geplaatst op de website van het Radboud MS Centrum Nijmegen. Deelnemers zal gevraagd worden om extra bloed en/of hersenvocht (indien hersenvocht wordt afgenomen) af te staan (zie onderzoeksprotocol, tabel 1). Bloed en/of hersenvocht zullen tegelijkertijd worden afgenomen met de afname voor routine klinisch onderzoek, bij dezelfde punctie. Het extra bloed en/of hersenvocht zal gebruikt worden voor biobanking (Dr. B.A. De Jong), voor het onderzoek naar MS biomarkers (Prof. G. Pruijn) en voor het onderzoek naar een therapeutisch vaccin (Dr.ir. T. Luijkx)

Opzetten biobank

Invasieve standaard procedures zoals venapunctie voor afnemen van bloedspecimen en in sommige gevallen lumbale punctie voor afnemen van hersenvocht zullen worden gebruikt. Om serum monsters te verkrijgen zal 20 ml bloed worden afgenomen in serum gel (bruin, 7.5 ml) buisjes. Voor het verkrijgen van plasma en bloedcellen zal 10 ml bloed (of 60 ml als de patient deelneemt aan het immunologisch onderzoek) worden afgenomen in EDTA buisjes. 2 ml bloed zal worden afgenomen in PAXgene bloed DNA buisjes voor verzamelen van bloed, stabilisering en isolatie van genomisch DNA. Het afnemen van bloed zal worden verricht volgens de standaard procedures voor het afnemen van bloedmonsters van het lokale instituut. Patienten zullen ook gevraagd worden om een vragenlijst (bijgevoegd) in te vullen m.b.t. gezondheidsinformatie.

Na het afnemen van de specimen, zullen naam en andere identificerende gegevens van de deelnemers vervangen worden door het Subject Identificatie Nummer (SIN). Het bloed en hersenvocht zullen ter plekke worden verwerkt, of worden getransporteerd naar de andere locaties op de Afdeling Biomoleculaire Chemie (Prof. G. Pruijn) en de Afdeling Medische Immunologie (Dr. T. Luijkx), Radboud Universiteit (Nijmegen). Bloedmonsters zullen worden verwerkt tot de volgende componenten voor opslag voor langere tijd: plasma, serum en witte bloedcellen. Toepasselijke aliquotering van specimen zal worden verricht. Gelabelde cryovials zullen worden opgeslagen in vriezers bij -80°C. Er zal een effectieve volgsystematiek worden opgezet om de specimen te volgen van de afnamelokatie tot de aankomst in opslag. Belangrijke componenten van deze systematiek omvat unieke specimen identificatoren, toepasselijke specimen labels en inventarissystemen voor specimen tracking. Elke specimen container zal voorzien worden van een label dat goed blijft zitten onder alle voorziene opslagomstandigheden.

Biomarker onderzoek

Preklinische onderzoeksfase: de identificatie van mogelijke biomarkers geschikt voor diagnostische toepassing. Meerdere technieken zullen worden gebruikt voor de ontwikkeling van biomarkers. Deze fase zal worden uitgevoerd met een beperkt aantal serum/CSF monsters (n=20 patienten per groep).

Nucleïnezuur en epigenetische analyse: deze fase omvat onderzoek naar circulerende miRNA en DNA methylatie patronen in serum/CSF. Gemethyleerd DNA en een bibliotheek van small RNA zullen worden gegenereerd en gevalideerd met behulp van high throughput sequencing. Onderscheidende DNA en RNA moleculen op basis van hun correlatie met verschillende fasen van de ziekte zullen worden geselecteerd.

Proteomics: analyse van eiwit samenstelling in bloed/CSF zal gebruikt worden over het verloop van de ziekte met behulp van massa spectrometrie en de identificatie van mogelijke biomarker kandidaten. Als eerste step zal eiwit fractionering worden uitgevoerd om zeer overvloedig voorkomende eiwitten te verwijderen. Massa spectrometrie zal worden uitgevoerd en een lijst van potentiële eiwit biomarkers zal gegenereerd worden.

Identificatie van MS-geassocieerde antilichaam biomarkers: peptide library screening. Combinatorische bibliotheken van synthetische peptiden (antigenen) zullen worden gebruikt om liganden te selecteren die binden aan antilichamen

die frequent voorkomen in bloed/CSF van MS-patienten, maar niet in dat van de gezonde individuen. Peptide bibliotheken zullen worden gescreend met gecombineerde immunoglobulines van MS patienten.

Preklinische verificatie: de resultaten van de preklinische screeningsfase zullen worden getest met voldoende statistische power in een grotere en goed-gedefinieerde klinische setting met een onafhankelijk prospectief cohort van patienten (n=35 patienten per groep). Deze fase kan informatie opleveren die kan worden toegevoegd aan klinische richtlijnen.

Inductie van tolerantie voor auto-antigenen

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) zullen worden geïsoleerd uit het bloed van MS-patienten en de gezonde controlegroep, en worden gecultiveerd met auto-antigenen onder vastgestelde condities. Vervolgens zullen metingen worden verricht op cytokines en andere markers om vast te stellen of bepaalde pathogenische T cellen kunnen worden gedownreguleerd of worden omgevormd naar een regulerend fenotype (Treg). Dit zou een concept bevestigen om een pathogenische auto-immuun respons om te keren en tolerantie op te wekken voor auto-antigenen, wat gebruikt kan worden om een genezende behandeling voor MS-patienten te ontwikkelen.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en belasting: de risico's zijn verwaarloosbaar en de belasting is minimaal. De meest voorkomende risico's gerelateerd aan het afnemen van bloed zijn kortdurende pijn en/of kneuzing. Infecties, bloedingen, bloedstolsels en flauwvallen zijn mogelijk maar niet waarschijnlijk.

Mogelijke voordelen: er is geen direct voordeel voor de patient. Echter, de deelname van patienten aan dit onderzoek kan helpen kennis te vergaren en ontdekkingen te doen die in de toekomst kunnen helpen betere of snellere diagnoses te stellen, of betere behandelingen mogelijk te maken.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525 GC
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Reinier Postlaan 4
Nijmegen 6525 GC
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)

- patiënten moeten ten minste 18 jaar oud zijn en in staat zijn om informed consent te geven
- op patiënten moeten een van de volgende diagnoses van toepassing zijn: clinically isolated syndrom, relapsing-remitting MS, primary progressieve MS, secondary progressieve MS, neuromyelitis optica, myelitis transversa, en radiologically isolated syndrome passend bij MS.
- patiënten moeten in staat en bereid zijn om extra bloed en/of liquor af te staan boven wat nodig is voor klinische analyse.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten waarop een andere autoïmuunaandoening dan MS op van toepassing is
- patiënten met een actuele bacterie-, virus- of schimmelinfectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2013

Aantal proefpersonen: 2000

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL39513.091.12