

Onderzoek naar de mogelijke oorzaak van het ontstaan van het primaire syndroom van Sjögren. DEHUSAPS studie

Gepubliceerd: 21-03-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het bepalen of defecten van de stamcellen van de speekselklieren een sleutelrol innemen in de pathogenese van pSS. pathogenesis in pSS.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43500

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DEHUSAPS studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

syndroom van Sjögren, ziekte van Sjögren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Regeneratie, Speekselklier, Stamcel, Syndroom van Sjögren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het definiëren van defecten van de speekselklierstamcellen in patiënten met pSS gebruikmakend van technieken m.b.t. 'self-renewal' en organoïd vorming van speekselklierstamcellen.

Secundaire uitkomstmaten

Door vergelijking van de transcriptoom en proteoom screens van speekselklierstamcellen van gezonde speekselklieren met die van patiënten met pSS zullen sleuteldefecten in de speekselklierstamcellen van pSS patiënten worden vastgesteld. Validatie van de gevonden bevindingen zal worden gedaan aan de hand van vergelijking van potentiële modulators gevonden in pSS patiënten met die van weefselbanken. Ook zal chemische en/of genetische interferentie van deze factoren met hun activiteit worden vastgesteld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Speekselklieren van patiënten met het primaire syndroom van Sjögren (pSS) bevatten lymfocytair infiltraten en tonen een geleidelijke, progressieve vermindering van de speekselproductie. Hoewel er veel onderzoek naar is gedaan, is de oorzaak van het syndroom van Sjögren nog niet bekend. Wel is uit onderzoek naar voren gekomen dat het epitheel van de speekselklier hier een belangrijke rol in speelt. De epitheliale speekselklieren zijn het doelwit van het autoimmuunontstekingsproces en hebben tevens een immunologische functie. Mogelijke drager van intrinsieke defecten van het klierspecifieke parenchym wezenlijk bij aan de ontwikkeling van pSS. Dit project focust zich op dit

aspect.

Doel van het onderzoek

Het bepalen of defecten van de stamcellen van de speekselklieren een sleutelrol innemen in de pathogenese van pSS.
pathogenesis in pSS.

Onderzoeksopzet

1) Het bepalen van de differentiatie, proliferatie, en apoptose kenmerken van speekselklierstamcellen van patiënten met pSS. Dit zal worden gedaan aan de hand van parotisspeekselklierbiopten van patiënten zonder sicca klachten (n=20), non-pSS sicca patiënten (n=20), incomplete pSS patiënten (n=20; patiënten die niet voldoen aan alle criteria van het syndroom van Sjögren) en patiënten met pSS (n=20). De biopten van non-pSS sicca, incomplete pSS en pSS patiënten zullen worden verkregen binnen de routine diagnostische setting, het controle parotis speekselklierweefsel zal worden verkregen van patiënten bij wie in het kader van een electieve halsklierdissectie vanwege een niet speekselkliertumor in het hoofdhalsg gebied routinematig een deel van de parotis speekselklier wordt verwijderd.

2) Het opsporen van factoren die een rol spelen bij defecten van de speekselklier-stamcellen van pSS patiënten. Dit wordt in eerste instantie uitgevoerd middels transcriptoom analyse. Hiertoe zal totaal RNA worden geëxtraheerd uit zowel salisferen (clusters gekweekte stamcellen) en organoïden (mini-speekselkliertjes die worden opgekweekt uit speekselklierstamcellen) van patiënten uit de verschillende categorieën. Dit RNA wordt vervolgens gesequenced. Indien noodzakelijk kan ook het proteoom bepaald worden door uit de salisferen en organoïden totaal eiwit te extraheren en dit te analyseren middels massaspectrometrie.

3) Het valideren van vermoedelijke factoren die een rol spelen bij defecten in de pSS speekselklierstamcellen. Hiertoe zal de aanwezigheid van de verschillende factoren gevonden bij 2, alsmede de activiteit van de routes die gebruik maken van die factoren, geanalyseerd worden in speeksel en speekselklieren van patiënten uit de verschillende categorieën.

4) Het interfereren met factoren die betrokken zijn bij de defecten in de speekselklierstamcellen. Door de geïsoleerde speekselklierstamcellen te manipuleren willen we vaststellen in hoeverre de factoren die zorgdragen voor de stamceldefecten (zie 2), inderdaad kenmerkend zijn voor pSS. De functie van deze factoren (eiwitten) kan gemoduleerd worden met behulp van functie-blokkerende antilichamen of chemische inhibitoren. Door genetische manipulatie met de CRISPR-cCas9 gen technologie kunnen de genen die coderen voor deze factoren *hersteld* worden of juist uitgeschakeld worden. Zowel *gezonde* speekselklierstamcellen als speekselklierstamcellen van pSS patiënten zullen daartoe gemanipuleerd worden en vervolgens in kweek vervolgd worden bij de differentiatie tot organoïden.

5) Het vaststellen van de immunologische eigenschappen van de organoïden afkomstig van de speekselklierstamcellen. Ten einde vast te stellen dat de organoïden een in vitro model voor pSS als autoimmuunziekte kunnen vormen zullen ook de immunologische eigenschappen van de speekselklierstamcellen van de pSS patiënten bepaald worden.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een onderzoek met een zeer gering risico profiel. Het verzamelen van speeksel gebeurt middels een niet invasieve techniek en maakt deel uit van de toegepaste methodiek voor het routinematig verzamelen van speeksel ten behoeve van de diagnostiek van patiënten met een verdenking op het syndroom van Sjögren. Het parotisspeekselklierweefsel dat nodig is voor de experimenten zal tegelijkertijd met het nemen van een routine parotisbiopsie worden verkregen. Er wordt, mede op basis van onze ervaringen met eerdere studies waarin we herhaaldelijk een biopsie uit dezelfde speekselklier hebben genomen ten behoeve van het vaststellen van de werkzaamheid van biologics (rituximab, abatacept) verwacht dat het afnemen van dit extra stukje parotisweefsel niet resulteert in een hogere morbiditeit van de routinematige diagnostische ingreep.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

- Heeft de klassieke symptomen van een droge mond waarbij wordt verondersteld dat het primaire syndroom van Sjögren een onderliggende oorzaak kan zijn.
- Instemt met een onderzoek van de mondholte
- Een afspraak heeft voor een biopsie van de gl. parotidea in het kader van routine diagnostiek voor het syndroom van Sjögren
- Een afspraak heeft voor een het verzamelen van parotisspeeksel in het kader van routine diagnostiek voor het syndroom van Sjögren (niet in gezonde proefpersonen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere radiotherapy in het hoof-halsgebied.
- Lijdende aan een andere auto-immuunziekte zoals sarcoïdosis, hepatitis C, IgG4 ziekte, HIV (alle behorende tot de exclusie criteria voor het kunnen van een patiënt als lijdende aan het syndroom van Sjögren).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-04-2016
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL56147.042.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-03-2019

Totaal aantal deelnemers: 93