

CD4+ T cellen en immuun veroudering; belangrijke spelers en voorspellers van ziekteactiviteit in reuscelarteriitis

Gepubliceerd: 13-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doel: het bestuderen van verschillen in CD4+ T-cel subsets (Th1/Th2/Th17/Tregulerend/Tsenescent) tussen RCA-patiënten en gezonde controles bij diagnose en gedurende follow up en in remissie. Secundaire doelen: - Het karakteriseren van de cel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44732

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CD4+ T cellen en immuun veroudering in reuscelarteriitis

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Bindweefselaandoeningen (excl. congenitaal)

Synoniemen aandoening

grote vaten ontsteking en spierreuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: frailty, reuscelarteritis, T lymfocyt, veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Is er een verband tussen CD4+ T cel subset diversiteit en RCA?

Secundaire uitkomstmaten

- Welke cellen migreren naar de arteriewand van RCA patiënten?

- Zijn er biomarkers (CD4+ T cel subsets, cytokines, IRP) die relapse

in RCA patiënten kunnen voorspellen?

- Is er een verband tussen het IRP en frailty?

- Zijn er biomarkers (CD4+ T cel subsets, cytokines, IRP) die PMR

patiënten van RCA-patiënten onderscheiden, of van patienten die beide ziekten tegelijk hebben?

- Welke cellen migreren naar de gewrichten van PMR patiënten?

- Zijn er shifts in de cell subsets bij RCA en PMR patienten in remissie

- Welke genen zijn betrokken bij de pathogenese van RCA en PMR?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leeftijdsgebonden veranderingen van het immuunsysteem (immuunsenescentie) hebben een sterke klinische impact en kunnen bijdragen aan het optreden van infecties, auto-immuunziekten en kanker in oudere patiënten. Instrumenten, zoals de Tilburg Frailty Index, zijn ontwikkeld om deze algemene leeftijdsgebonden kwetsbaarheid (ook wel *frailty* genoemd) te onderzoeken. Vooral de adaptieve arm van het immuunsysteem verandert door veroudering. Immuunsenescentie is het gevolg van 1) thymus involutie leidend tot een afname van naïeve T-cellen, 2) krimp van het T-celreceptor repertoire door continue

antigene stimulatie leidend tot functioneel veranderde, oligoklonale, verouderde T-cellen (met verkorte telomeren en verlies van CD28), en 3) een chronische laaggradige inflammatie (*inflamm-aging*) gekenmerkt door verhoogde aanwezigheid van pro-inflammatoire cytokines en acute fase eiwitten in het bloed. Longitudinale studies (met 80-, 90- en 100-jarigen) hebben een immuunrisicofenotype (IRP) geïdentificeerd dat gepaard gaat met verminderde immuunfunctie en verhoogde mortaliteit: CD4/CD8 T-cel ratio < 1, lage aantallen CD19+ B-cellen en een slechte proliferatieve respons van lymfocyten. In het algemeen neemt het risico op auto-immuunziekten toe met de leeftijd. Dit geldt in het bijzonder ook voor reuscelarteritis (RCA). RCA is een vasculitis waarbij middelgrote/grote arteriën aangedaan zijn. De ziekte komt uitsluitend voor bij mensen > 50 jaar (gemiddelde leeftijd 72 jaar). Naast een syndroom van systemische inflammatie, kunnen gevreesde complicaties optreden zoals blindheid, beroerte en *aortic arch syndrome*. De standaardbehandeling bestaat uit hoge doses corticosteroïden. Relaps wordt gezien in 50% van de patiënten binnen een periode van 1-25 maanden.

De etiologie van RCA blijft onduidelijk, maar over de pathofysiologie is meer bekend. Zo is er sprake van systemische inflammatie met verhoogde TNF α en IL-6 in het bloed van patiënten. Net als reumatoïde artritis is ook GCA geassocieerd met HLA-DR4, hoewel specifieke epitopen in de relevante allelen lijken te verschillen tussen de beide aandoeningen. In RA is HLA-DR4 aanwezigheid ook geassocieerd met de productie van *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA*s), maar in RCA zijn vooralsnog geen specifieke auto-antilichamen gevonden. Desalniettemin wordt in beide aandoeningen een grote rol toegekend aan CD4+ T-cellen, aangezien HLA-DR4 betrokken is bij de antigeenpresentatie aan deze cellen. Weyand en Gorozny hebben nog een andere rol voor HLA-DR4 in auto-immuunziekten voorgesteld. Ze vonden dat T-cellen van HLA-DR4+ personen (zowel patiënten als gezonde controles) prematuur verouderden, wat zich uitte in verkorte telomeren, verminderde T-celreceptor diversiteit en verlies van CD28. Hoewel verouderde T-cellen een verminderde proliferatieve respons hebben, blijken ze ook grote hoeveelheden IFN-gamma, perforine en granzym B te kunnen maken. Verdere expansie van deze verouderde cytotoxische T-cellen kan versterkt worden door chronische inflammatoire aandoeningen vanwege persisterende immuunactivatie, maar wordt ook gezien na CMV en EBV infectie. Ook kan de functionaliteit van verouderde T-cellen veranderen door expressie van *natural killer cell* (NK-cel) markers. Eén van deze moleculen is CD161 dat lijkt voor te komen op cellen met het vermogen om naar weefsels te migreren.

Zoals verwacht, blijken CD4+ T-cellen inderdaad een belangrijke rol te spelen in RCA. Inmiddels is bekend dat naïeve CD4+ T-cellen kunnen differentiëren tot Th1, Th2, Th17 en regulerende T-cellen afhankelijk van APC functie en compositie van het lokale cytokine milieu. Vooral IFN-gamma producerende CD4+ T-cellen zijn duidelijk aanwezig in de arteriewand van RCA-patiënten. Of dit Th1-cellen of oude CD4+CD28- T-cellen zijn is onbekend. Recent werden ook IL-17 producerende T-cellen gevonden in de arteriewand van RCA-patiënten. Over de functie van regulerende T-cellen in RCA zijn vooralsnog geen studies verschenen.

Op dit moment is het verder ook onduidelijk in hoeverre veroudering de aanwezigheid en functionaliteit van verschillende effector en regulerende T-cel subsets beïnvloedt. Het veranderde cytokineprofiel behorende bij *inflamm-aging* kan leiden tot 1) versnelde replicatieve veroudering van T-cellen en 2) een verschuiving van de regulerende T-cel arm naar de pro-inflammatoire Th17-cel arm. Zowel replicatieve senescentie als de regulerende T-cel naar Th17-cel verschuiving kunnen verantwoordelijk zijn voor de afname van perifere CD4+ T-cellen in het bloed (IRP-parameter), aangezien zowel verouderde T-cellen als Th17-cellen - met CD161 aan het celoppervlak - naar de weefsels kunnen migreren om vervolgens vaatschade te veroorzaken.

In aanvulling hierop is het interessant dat RCA nauw verbonden is met een andere aandoening genaamd polymyalgia rheumatica (PMR). 40-50% van de RCA patiënten heeft ook PMR. En tot 9-21% van de PMR-patiënten heeft/krijgt ook RCA. PMR is een inflammatoir ziektebeeld waarbij met name pijn en stijfheid van de proximale spieren op de voorgrond staat. De onderliggende oorzaak hiervan lijkt echter niet zozeer in de spieren te liggen, maar te berusten op ontsteking van gewrichten. De incidentie bedraagt tot wel 70 per 100 000 in Noord-Europese ouderenpopulaties. Alom wordt aangenomen dat RCA en PMR enerzijds gerelateerde aandoeningen zijn, anderszijds ook duidelijke verschillen hebben. Het belangrijkste verschil waarin RCA zich onderscheidt van PMR is inflammatie van de (middel)grote arteriën. Opvallend genoeg blijken ook (middel)grote arteriën van PMR-patiënten in geactiveerde toestand te verkeren. Residente dendritische cellen in deze arteriën blijken geactiveerd te zijn en in diermodellen is aangetoond dat ze in staat zijn T-cellen afkomstig van RCA patiënten aan te trekken (dit geldt niet voor arteriën van controles). Onduidelijk is waarom in PMR patiënten de geactiveerde arteriewand geen T-cellen aantrekt. Blijkbaar maken T-cellen het verschil tussen PMR en RCA. Waarin T-cellen van PMR en RCA-patiënten verschillen van elkaar is echter onduidelijk. Of bepaalde T-cel markers kunnen voorspellen welke PMR-patiënten overgaan op het (ernstigere) RCA is onbekend.

Tevens is het zo dat RCA en PMR patiënten op den duur geen actieve ziekte meer hebben. Graag willen we de kenmerken van oa de perifere CD4+ T-cellen maar ook de monocyt en B-cellen bestuderen bij patiënten in remissie. Tevens is niet bekend welke genen betrokken zijn bij het ontstaan van RCA en PMR. Vanuit de genetische profielen kan weer informatie worden gehaald betreffende de belangrijke pathways in het ontstaan van resp RCA en PMR.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: het bestuderen van verschillen in CD4+ T-cel subsets (Th1/Th2/Th17/Tregulerend/Tsenescent) tussen RCA-patiënten en gezonde controles bij diagnose en gedurende follow up en in remissie.

Secundaire doelen:

- Het karakteriseren van de cel subsets die naar arteriewand van RCA migreren

- Het identificeren van een biomarker (CD4+ T-cel subsets/IRP/cytokines) die relaps in RCA kan voorspellen
- Het bestuderen van relatie tussen het IRP en frailty
- Het identificeren van een biomarker (CD4+ T-cel subsets/IRP/cytokines) die PMR van RCA kunnen onderscheiden, of de combinatie van beide ziekten
- Het karakteriseren van de cel subsets die naar synoviale gewrichten van PMR patiënten migreren
- Het opsporen van genen betrokken bij het ontstaan van RCA/PMR

Onderzoeksopzet

Observationele studie met bepaling van CD4+ T-cel subsets en cytokines in het bloed. In PMR: ook eenmalige analyse CD4+ T cel subsets in synoviale vocht en weefsel op t=0.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten bestaat uit het invullen van vragenlijsten en extra bloedafname tijdens reguliere controlebezoeken aan de polikliniek. Gezonde controles zullen aparte bezoeken moeten afleggen aan de polikliniek, vragenlijsten invullen en bloed laten afnemen. Infectie controles zullen 1-malig een bezoek moeten afleggen aan de polikliniek, vragenlijsten invullen en bloed laten afnemen.

Het risico dat patiënten en controles in deze studie lopen door het invullen van vragenlijsten en venapunctie, schatten we in als nihil.

Gewrichtspunctie is een veelvoorkomende procedure in de reumatologie. Desondanks bestaat er een zeldzaam risico op iatrogene infectie door deze procedure (<0,1%).

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)

GCA patiënten:

1. Voldoen aan de ACR criteria voor GCA met/zonder positief a. temporalis biopt
2. Nog niet behandeld met corticosteroiden
3. Leeftijd ≥ 50 jaar
4. In staat om 'informed consent' te geven;GCA patiënten in remissie:

1. Voldoen aan de ACR criteria voor GCA met/zonder positief a. temporalis biopt
2. Leeftijd ≥ 50 jaar
3. In staat om 'informed consent' te geven;PMR-patiënten

1. Voldoen aan Healey criteria voor PMR
2. Nog geen corticosteroiden
3. Leeftijd ≥ 50 jaren
4. Informed consent;PMR-patiënten in remissie

1. Voldoen aan Healey criteria voor PMR
2. Nog geen corticosteroiden
3. Leeftijd ≥ 50 jaren
4. Informed consent

Gezonde controles

1. Geen chronische ziekte
2. Leeftijd ≥ 50 jaar

3. Gezond volgens SENIEUR protocol
4. In staat om 'informed consent' te geven; Infectie controles
1. Geen chronische ziekte
2. Leeftijd ≥ 50 jaar
3. Gezond volgens SENIEUR protocol, met uitzondering van een urineweg dan wel luchtweginfectie
4. In staat om 'informed consent' te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

GCA patiënten

1. Niet voldoen aan ACR criteria voor GCA
2. Reeds behandeld met corticosteroiden
3. Chronische ziekten die immuunsysteem beïnvloeden ;PMR patiënten
1. Niet voldoen aan Healey criteria voor PMR
2. Reeds behandeld met corticosteroiden
3. Chronische ziekten die immuunsysteem beïnvloeden;Gezonde controles

1. Chronische ziekte
2. Niet gezond volgens SENIEUR protocol; Infectie controles
1. Chronische ziekte
2. Niet gezond volgens SENIEUR protocol, met uitzondering van een urineweg dan wel bovenste luchtweginfectie.;GCA patiënten, PMR-patiënten, gezonde en infectie controles
1. Niet in staat tot geven van 'informed consent'
2. Ernstige anemie met $Hb < 6,0$ g/dL

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2010
Aantal proefpersonen:	1500
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	20-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	

Datum: 18-02-2021
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	NL31734.042.10