

Voorkomen van chronische auto-immuun ziekten: dominante B-cel receptor klonen die het begin van reumatoïde artritis voorspellen

Gepubliceerd: 01-03-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen of de gevonden BCR klonen in de preklinische fase van RA pathogeen zijn. In het kader hiervan doelen wij erop om interventie strategieën te ontwikkelen gedurende het project om deze klonen verder te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45295

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BCR klonen in preRA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: NWO, reumafonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cel receptor, next-generation sequencing, preklinische fase van ziekte, reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het eindpunt van de studie is het ontwikkelen van reumatoïde artritis, het doorlopen van alle geplande studievizites en afname van biomaterialen.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een auto-immuunziekte die wordt gevonden bij 1% van de algemene populatie (1). Gewrichtsontstekingen zijn het belangrijkste kenmerk van de ziekte. Tot dusver is de pathogenese van de ziekte nog niet duidelijk. Reuma is een chronische ziekte en kan (nog) niet worden genezen. Met medicamenten kan de ziekte echter wel worden afgeremd, de pijn worden bestreden en gewrichtsschade worden voorkomen (1).

De klinische fase van de ziekte wordt voorafgegaan door een preklinische fase van systemische auto-immuniteit (2). In deze fase zijn er specifieke antilichamen te detecteren in het bloed, zonder dat er tekenen van gewrichtsontsteking zijn. Mensen met zulke antilichamen hebben 20-30% kans op het ontwikkelen van RA (3). Deze fase vormt een absolute mogelijkheid om preventief in te grijpen, omdat de ziekte nog niet manifest is en er nog geen schade is ontstaan.

Recent ontdekten we dat er een populatie van B cel receptor (BCR) klonen aanwezig is bij mensen met deze antilichamen en die RA ontwikkelen. Interessant is dat zodra de ziekte manifest wordt, deze BCR klonen naar het ontstoken weefsel migreren. We denken dat deze cellen pathogeen zijn en dus een aantrekkelijk doelwit vormen voor (preventieve) therapie.

Dit is in essentie een follow-up van succesvolle en eerder door de METC goedgekeurde onderzoeken (MEC 05/107 #05.17.0858 *Pre-synoviomics advanced genomics initiative in pre-clinical arthritis* and MEC 09/048 #09.17.1872 (*Prevention of clinically manifest rheumatoid arthritis by B cell directed therapy in the earliest phase of the disease (PRAIRI)*). De resultaten uit deze studies waren belangrijk in het opzetten van dit onderzoek. Belangrijk is dat deze studie qua belasting voor de patiënten minder invasief is, o.a. door het excluseren van herhaalde biopsieën.

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2010;376(9746):1094-108. Epub 2010/09/28. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4. PubMed PMID: 20870100.
2. van Schaardenburg D, Dijkmans BA. Clinical approaches to early inflammatory arthritis. Nature reviews Rheumatology. 2009;5(11):627-33. Epub 2009/09/30. doi: 10.1038/nrrheum.2009.203. PubMed PMID: 19786990.
3. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, Tijhuis GJ, de Vries N, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(3):490-4. Epub 2009/04/14. doi: 10.1136/ard.2008.105759. PubMed PMID: 19363023.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om aan te tonen of de gevonden BCR klonen in de preklinische fase van RA pathogeen zijn. In het kader hiervan doelen wij erop om interventie strategieën te ontwikkelen gedurende het project om deze klonen verder te karakteriseren. Het uiteindelijke doel is om via aangrijpen op deze BCR klonen, RA te voorkomen.

Kortom:

- De functie van BCR klonen in het ontstaan van RA begrijpen.
- Bevestigen van eerdere resultaten dat personen met dominante klonen RA ontwikkelen en die zonder dominante klonen niet.

Specifieke onderzoeksdoelen:

- Vinden van onderscheidende oppervlak markers voor dominante klonen.
- Single-cell transcriptoom sequencing verrichten om geactiveerde ontstekingspathways of genen te vinden.
- Bepalen van de specificiteit van de dominante BCR klonen tegen bekende en onbekende auto-antigenen.
- Evalueren of de BCR klonen pro-inflammatoir zijn.

De resultaten van dit onderzoek zullen van uitermate relevant zijn in andere ziekten waarbij gedacht wordt aan de rol van auto-reactieve BCR klonen in de pathogenese, zoals bij vasculitis, Sjögren syndroom, coeliakie en diabetes. Deze mogelijke toepasbaarheid op het grote scala van auto-immuun ziekten is

zeer interessant.

Onderzoeksopzet

Het betreft een kleine prospectieve en observationele cohort studie, waarin bloed en synoviaal weefsel zullen worden verzameld. De duur van de studie bedraagt 6 jaar, bestaande uit 36 maanden inclusie en 36 maanden participatie. Wij trachten een cohort van 75 studiekandidaten te vormen die in aanmerking komen voor dit onderzoek. Zij dienen een verhoogde IgM reumafactor en/of anti-CCP antistoffen in het bloed te hebben en gewrichtspijn (artralgie), zonder artritis.

Inclusie visite: Deze personen zien wij voor een uitgebreid gesprek (1 uur), waarbij de participant kennis maakt met de onderzoeker, informatie wordt gegeven, het informed consent wordt getekend en de studie officieel start. Demografische gegevens, de medische voorgeschiedenis, medicatiegebruik en het klachtenpatroon worden uitvraagd en gewrichtsonderzoek wordt verricht. Vervolgens nemen wij 1 PAXgene (2,5ml), 1 EDTA buis voor DNA (4ml), 1 buis EDTA en 1 buis heparine voor bezinking en CRP (samen 8,5ml) en 1 buis voor de confirmatie van IgMRF en a-CCP titers (4ml) af. De totale hoeveelheid bloed die wordt afgenomen staat gelijk aan 19ml. Aan de hand van dit afgenomen bloed kunnen we bekijken welke personen dominante hebben. De personen zonder dominante klonen zullen dienen als controles voor de personen met dominante klonen in het bloed.

Visite 1-6: De participanten worden met intervallen van 6 maanden gezien, voor ongeveer 30 minuten per visite. De klachten, medicatiegebruik en opgelopen infecties worden uitgevraagd. Daarnaast nemen we bloed af in de vorm van 2,5ml PAXgene en 70ml heparine, voor FACS analyses, cell sorting en sequencing. Bij visite 6, of als er een artritis wordt gevonden, worden daarnaast nog een keer bezinking en CRP bepaald, waardoor de totale hoeveelheid bij deze visites maximaal kan oplopen tot 81ml.

De studie eindigt als alle controles doorstaan zijn na 3 jaar, of zodra iemand artritis ontwikkelt. Wel vragen wij de latere groep mensen nog 1 keer alle controles te ondergaan, bloed af te staan en een mini-kijkoperatie te ondergaan voor het vergaren van weefselbiopten. Deze mensen worden vervolgens opgenomen in het reguliere zorgcircuit, waarin ze behandeld zullen gaan worden. Deze constructie zorgt bij onderzoekskandidaten voor regelmatige controles, laagdrempelige zorg bij ontsteking en zeer korte periode tot het krijgen van behandeling indien nodig.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een studie zonder interventies, behoudens bloedafnamen en synoviaal weefsel biopsie bij personen die een artritis ontwikkelen gedurende de studie.

We verwachten geen serieuze complicaties van de bloedafnames. Er is een hele kleine kans op bloedingen door de mini-kijkoperatie. Zodra er een serieuze complicatie ontstaat, zal dit direct aan de METC gemeld worden.

Dit onderzoek vraagt de onderzoekskandidaten enkele keren naar het ziekenhuis te komen en de planning is als volgt ingedeeld:

Inclusie visite: Deze visite vraagt de persoon eenmalig naar het AMC komen. De afspraak duurt 60 minuten. Wij verwachten geen problemen bij de onderzoeken en de bloedafname.

Overige visites: Wij vragen de personen iedere zes maanden naar het AMC te komen voor controleafspraken. De duur van deze afspraken is ongeveer 30 minuten. Het gewrichtsonderzoek is niet belastend en wij verwachten van de bloedafnames geen problemen. Bij het ontwikkelen van een artritis gedurende deze fase zijn we er snel bij. De mini-kijkoperatie die wordt gedaan bij het ontwikkelen van een artritis, wordt in de klinische praktijk ook toegepast en de veiligheid is hoog. De kans op een serieuze complicatie is erg laag en bedraagt niet meer dan 1%. Daarnaast kan deze ingreep verlichting bieden aan het ontstoken gewricht.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Manlijke en vrouwelijke patiënten, ouder dan 18 jaar met gewrichtspijnen en anti-gecitrulineerde peptide antistoffen en/ of reumafactor.
- Geschreven informed consent voor aanvang van de studie-gerelateerde procedures.
- De patiënt dient verzekerd te zijn en/of volgens de aanbevelingen van de nationale wetgeving mbt biomedische wetenschap.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onder elke vorm van administratieve of legale supervisie.
- Aandoeningen/Situaties zoals:
 - Patiënten met een aandoening/bijkomende ziekte waardoor zij niet te beoordelen zijn voor het primaire eindpunt
 - Patiënten waarbij het niet mogelijk is om protocol-specifieke interventies te ondergaan (bloedafname)
 - Patiënt is de Investigator of Sub-investigator, onderzoeks-assistent, apotheker, studie-coördinator, ander staflid of familielid en derhalve direct betrokken bij het onderzoek.
 - Niet coöperatieve patiënt of een aandoening/situatie waardoor de patiënt mogelijk non-compliant wordt voor studie-gerelateerde procedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-06-2017
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL59944.018.16