

Rol van Innate lymfoïde cellen bij schade aan de speekselklier bij het syndroom van Sjögren

Gepubliceerd: 30-01-2019 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

Het bestuderen of (1) ILCs aanwezig of afwezig zijn in de speekselklierbiopten van patiënten met een preklinisch (vroeg) stadium van pSS en (2) als deze ILCs aanwezig zijn, hoe oefenen zij hun invloed uitoefenen op speekselkliercellen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45875

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ILCSJO

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Veroorzaakt een specifieke type van witte bloed cellen gereduceerde speeksel productie in het syndroom van Sjogren?

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ReumaNederland,

Overige ondersteuning: Reuma Nederland (Long Term Research Grant)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aangeboren (innate) lymfoïde cellen, autoimmune ziekte, Syndroom van Sjogren, verminderde speekselsecretie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van de studie zijn de karakterisatie van de aanwezige innate lymfoïde cel subpopulaties in de speekselklier van vroege pSS patiënten, en het vermogen van deze cellen om een interactie aan te gaan met de epitheelcellen van de klier.

Secundaire uitkomstmaten

Not applicable.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een verminderde speekselsecretie wordt bij veel patiënten met het primaire syndroom van Sjögren (pSS) gezien, maar waarom dit ontstaat, is niet goed bekend. Lang voordat zogenaamde lymfocytair foci in de speekselklieren van patiënten met pSS worden gezien, is de functie van de speekselklier al verminderd. Het weefsel van de speekselklier ziet er dan nog normaal uit. Foci zijn een ophoping van meer dan 50 lymfocyten, een bepaald type witte bloedcellen, rond een speekselklierafvoergangetje. Recent hebben wij aangetoond dat op lange termijn de slechte functie van de speekselklieren samenhangt met de veroudering van de stamcellen die in de speekselklieren aanwezig zijn en de continue ontstekingsprikkels die is gerelateerd aan het pSS. De stamcellen dragen er zorg voor dat het speekselklierweefsel zich regelmatig vernieuwt. Wij verwachten voorafgaand aan de veroudering van de stamcellen ook proinflammatoire cytokinen een rol spelen. Cytokinen zijn moleculen die een rol spelen in de immuunafweer en het activeren van bepaalde receptoren. Waar bij het pSS deze cytokinen worden gevormd, is echter nog onbekend. Het is onze verwachting dat de cellen waaruit de speekselklieren zijn opgebouwd ook gevoelig zijn voor signalen afkomstig van de aangeboren (innate) lymfoïde cellen die aanwezig zijn in het speekselklierweefsel (ILCs). Recent is beschreven dat deze ILCs behoren tot de familie van lymfoïde effector cellen.

Feitelijk zijn deze cellen aangeboren homologen van de effector T cellen zonder dat om deze cellen te prikkelen een antigeen presentatie nodig is via het MHC complex om deze cytokinen te activeren. De cytokinen die worden uitgescheiden door ILCs zouden het eerste signaal kunnen dat wijst op het verminderen van de speekselsecretie in pSS.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen of (1) ILCs aanwezig of afwezig zijn in de speekselklierbiopten van patiënten met een preklinisch (vroeg) stadium van pSS en (2) als deze ILCs aanwezig zijn, hoe oefenen zij hun invloed uitoefenen op speekselkliercellen.

Onderzoeksopzet

Doel 1. Flow cytometrische (FACS) analyse van niet bewerkte speekselklierbiopten zal resulteren in een lijst van welke ILCs verhoogd of verminderd aanwezig zijn in de speekselklieren van patiënten met een vroege vorm van pSS in vergelijking met pSS en non-pSS sicca patiënten. Tot de specifieke immunologische subgroepen die zullen worden onderzocht behoren de intraepitheliale CD4+ and CD8+ T cellen (CD103+CD69+), aangeboren type 1, 2, en 3 lymfoïde cellen en natural killer (NK) cellen. Doel 2. Het onderzoeken hoe de gevonden ILCs of andere in het weefsel aanwezige aangeboren immunologische cellen een interactie aangaan met epitheliale speekselkliercellen, in termen van hun transcriptoom. Zogenaamde single cell RNAsequencing zal worden verricht op middels FACS analyse gesorteerde subgroepen van lymfoïde cellen. Doel 3. Het onderzoeken van de interactie van ILCs met epitheliale speekselkliercellen middels co-culture van een middels FACS-gesorteerde ILC populatie in een transwell cultuur systeem. Een vergelijking zal worden gemaakt met de resultaten van gezonde speekselklierstamcellen.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een studie met een minimaal risico voor de patiënt. Het biopt wordt genomen als onderdeel van de routine diagnostiek naar het syndroom van Sjögren, er is dus geen extra ingreep nodig. Het nemen van het extra biopt gaat niet gepaard met een verhoogde morbiditeit van de ingreep en verlengt de duur van de ingreep met maximaal 30 seconden. Eerdere studies (rituximab, abatacept) hebben ons namelijk geleerd dat het nemen van een extra biopt uit de oorspeekselklier niet leidt tot een verhoogde morbiditeit van het nemen van biopten uit deze speekselklier. De patiënt zelf heeft geen direct voordeel van het deelnemen aan deze studie, het voordeel is vooral voor toekomstige patiënten die aan deze aandoening lijden.

Contactpersonen

Publiek

ReumaNederland,

Doctor Jan van Breemenstraat 4
Amsterdam 1056 AB
NL

Wetenschappelijk

ReumaNederland,

Doctor Jan van Breemenstraat 4
Amsterdam 1056 AB
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)

Om in aanmerking tot komen om deel te nemen aan de studie, moeten patiënten die in de work-up voor het syndroom van Sjögren voldoen aan de volgende criteria:

- Presentatie met subjectieve klachten van een droge mond
- Bereidheid tot onderzoek van de mondholte en het nemen van een parotis biopt
- Gepland parotis biopt voor routine diagnostiek en zorg

Verder classificatie van de patiënten in non-Sjögren sicca (bijvoorbeeld als gevolg van medicatie), vroege pSS of pSS, wordt uitgevoerd op basis van een beslisboom en daarmee geassocieerde klinische parameters, zoals weergegeven in figuur 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die een van de volgende criteria hebben worden uitgesloten van deelname aan de studie:

- Historie van bestralingstherapie van hoofd of hals
- Een andere autoimmuunziekte, lymfoom, sarcoïdose, hepatitis C, IgG4-ziekte, HIV (allemaal exclusiecriteria voor de classificatie voor pSS)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-04-2019
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Afgewezen	
Datum:	12-06-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
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	NL67707.042.18