

Mestcellen en fibrose in myeloproliferatieve neoplasmata.

Gepubliceerd: 28-01-2019 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het onderzoeken van de rol van de 'hematopoietic niche' en de mestcel bij het ontstaan van MPN en bijbehorende symptomen, en het effect van medicamenteuze behandeling op deze cellen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48689

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mestcellen en fibrose bij MPN

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

jeuk, myeloproliferatieve neoplasma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: MPN Stichting, Novartis, Novartis en MPN stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fibrose, Mestcellen, Myeloproliferatieve neoplasmata, Pruritus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Diverse parameters met betrekking tot het mestcel aantal en activiteit zullen worden geëvalueerd:

- o Het aantal mestcellen in beenmerg.
- o Het fenotype van de mestcellen:
 - Flow cytometrie:
 - * Markers van aberrantie (CD2, CD25, CD30, CD34)
 - * Markers van activatie (CD63, Fc*RI, CD13)
 - Histopathologische evaluatie van beenmergbipten:
 - * Morfologie en aantal mestcellen, vorming van clusters
 - * Immunohistochemische kleuringen (CD117, tryptase, CD25, CD30, CD63)
- o De gehalten van mestcel mediators in perifere bloed (tryptase, IL-6, TNF-*, soluble CD117).
- o Aanwezigheid van dagelijkse symptomen, met name jeuk (2 vragenlijsten: MPN-SAF en 5D-itch) en hun correlatie met mestcel parameters.
- o Welke transcriptionele veranderingen vinden plaats op celniveau in de hematopoietische niche van MPN patiënten?

Secundaire uitkomstmaten

Het effect van behandeling met ruxolitinib na 3 maanden op bovenstaande parameters, vergeleken met andere medicamenteuze behandelingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De term myeloproliferatieve neoplasmata (MPN) omvat drie ziektebeelden waartussen veel overlap is qua zowel etiologie als symptomen. Het is bekend dat MPN geassocieerd is met bepaalde somatische mutaties, te weten JAK2, CALR en MPL, die leiden tot continue activatie van hematopoietische cellen. MPN gaat vaak gepaard met hinderlijke symptomen zoals jeuk, vermoeidheid en concentratieproblemen, die een grote invloed op de kwaliteit van leven uitoefenen.(1, 2) Het is nog niet goed opgehelderd waarom MPN patiënten precies deze symptomen hebben. Wel is er bewijs dat bij MPN de spiegels van bepaalde cytokines (signaal eiwitten van het afweersysteem) verhoogd zijn in het bloed en micromilieu van het beenmerg.(3) De belangrijkste cytokines die verhoogd zijn bij MPN zijn IL-1, IL-6, IL-8, bFGF, VEGF, TGF-*, TNF-*, MIP-1 en interferon.(3) Door behandeling met ruxolitinib, een JAK1/2-remmer, dalen de spiegels van deze cytokines. Het wordt aangenomen dat dit het primaire werkingsmechanisme is van ruxolitinib bij MPN.(4)

In de afgelopen jaren is de kennis omtrent de cruciale rol van de hematopoietische niche in MPN steeds duidelijker geworden. Mesenchymale stromacellen lijken een belangrijke kracht achter beenmerg fibrose en inhibitie van deze cellen vermindert beenmerg fibrose. De invloed van tyrosine kinaseremmers zoals ruxolitinib op deze fibrose-inductors in het beenmerg is echter nog niet onderzocht.

Pro-inflammatoire cytokines zijn dus cruciaal in de pathogenese van MPN en als veroorzaker van diverse dagelijkse symptomen. Het zou dan ook interessant zijn om te achterhalen waarom deze cytokines verhoogd zijn en welke cellen daarvoor verantwoordelijk zijn.

Mestcellen zijn witte bloedcellen die zich voornamelijk bevinden in bindweefsel, huid en slijmvliezen en die een breed palet aan stoffen maken waaronder cytokines, chemokines, hormonen en proteases.(5) Mestcellen spelen vermoedelijk een belangrijke rol bij MPN door productie van diverse mediators. Op IL-1 en interferon na worden alle eerder genoemde cytokines geproduceerd door mestcellen.(6, 7) Mogelijk zijn de mestcellen in MPN bovendien actiever doordat ze ook de JAK2 mutatie hebben, maar dit is nog nooit onderzocht. Er zijn wel andere, indirecte, aanwijzingen voor de rol van mestcellen bij MPN: zo bleken in beenmergbiopten van patiënten met PMF (primaire myelofibrose) en PV (polycythemia vera) meer (afwijkende) mestcellen te zitten dan in controle patiënten met CML (chronische myeloïde leukemie) en gezonde controles.(8) Daarnaast waren mestcellen die gekweekt werden uit hematopoietische voorlopercellen uit beenmerg van PV patiënten, actiever dan die van gezonde controles.(9) Dit werd bevestigd voor mestcellen in de huid van PV patiënten. Deze degranuleerden sneller dan in gezonde controles, met name bij contact met

water.(10)

Tenslotte bleken in een muizenstudie de mestcellen verantwoordelijk voor het veroorzaken van jeuk bij PV. (11)

Opvallend genoeg is er veel overlap in symptomen tussen MPN en systemische mastocytose, een ziekte waarbij er een overmaat is aan mestcellen. Zo gaan beide ziektes vaak gepaard met jeuk, die erger wordt bij contact met (warm) water, vermoeidheid, concentratie- en stemmingsproblematiek, botontkalking of juist toename van botdichtheid. Ook zijn bij mastocytose grotendeels dezelfde cytokine spiegels verhoogd als bij MPN. (3) Er zijn zelfs al twee casussen beschreven waarbij mastocytose succesvol werd behandeld met ruxolitinib.(12, 13)

Concluderend zijn er dus veel suggesties dat mestcellen een belangrijke rol spelen bij zowel het ontstaan van MPN als bepaalde symptomen van MPN. In dit onderzoek willen wij de rol van mestcellen bij MPN verder onderzoeken om zo het ziektebeeld beter te begrijpen en hopelijk later ook nog gericht te gaan behandelen.(14) Een bijkomende consequentie zou kunnen zijn dat we ook bewijs vinden voor ruxolitinib als behandeling voor mastocytose, maar dit is niet het primaire doel van dit project.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de rol van de 'hematopoietic niche' en de mestcel bij het ontstaan van MPN en bijbehorende symptomen, en het effect van medicamenteuze behandeling op deze cellen.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele studie die uitgevoerd wordt op de hematologie afdeling van het Erasmus MC, het IJsselland ziekenhuis en Albert Schweitzer ziekenhuis. De duur van follow-up zal 3 maanden zijn, met 2 contact momenten: bij diagnose en na 3 maanden.

Er zullen 62 patiënten met MPN worden geïnccludeerd die nog niet eerder behandeld werden met medicatie.

Alle proefpersonen ondergaan een beenmergpunctie, venapunctie op tijdstip 0 en 3 maanden. In het bloed zal worden gekeken naar mestcel mediators. In het beenmerg wordt gekeken naar het aantal en fenotype van de mestcellen d.m.v. immunohistochemie, flowcytometrie. Daarnaast wordt bekeken of er mutaties zijn in JAK- en/of KIT.

Een secundaire uitkomstmaat is het effect van ruxolitinib op het aantal mestcellen en de mestcel mediators en dit wordt vergeleken met andere behandelingen. Het soort behandeling wordt bepaald door de behandelaar en deze studie is dus observationeel.

Inschatting van belasting en risico

Policonroles, venapunctie en de eerste beenmergpunctie bij diagnose zijn gebruikelijk in de work-up van MPN dus dit vormt geen extra belasting door het onderzoek.

Specifieke handelingen die wel onderzoeksgebonden zijn, zijn het invullen van 2 vragenlijsten op 2 momenten, en de tweede beenmergpunctie na 3 maanden. Het risico hiervan is verwaarloosbaar en de belasting door de beenmergpunctie schatten wij in als matig.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Leeftijd van minimal 18 jaar
- Verdenking op MPN op basis van WHO criteria
- Eerder vastgestelde MPN die daarvoor nog niet behandeld werd.
- De patient is in staat toestemming te geven voor deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Leeftijd < 18 jaar.
- Eerdere farmacotherapeutische behandeling voor MPN.
- Voorgenomen allogene stamceltransplantatie binnen 6 maanden na inclusie.
- Status na stamceltransplantatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2019
Aantal proefpersonen:	62
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL64166.078.17