

CYTOF analyse van mucosale immuuncellen in inflammatoire darmziekte: relatie tussen ziekte fenotype en locatie.

Gepubliceerd: 25-05-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

1. Uitgebreide fenotypische analyse en vergelijking van mucosale immune compartiment bij alle deelnemers ex vivo (jaar 1,2 en 3) ;2. Uitgebreide fenotypische analyse en vergelijking van mucosale stromale cel compartiment bij patiënten en controles...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CytoF- IBD

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

inflammatoire darm ziekte. Chronische darmontstekingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Maag-Darm- en Leverziekten

Overige ondersteuning: subsidie is aangevraagd bij 2 instanties,Takeda

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis Ulcerosa, CYTOF, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Karakterisering van de celpopulaties in verband met de verschillende fenotypes IBD (CU of CD L1 , L2 , L3 , L4) .
2. Uitvoerige fenotypische analyse en vergelijking van mucosale immune compartiment bij alle deelnemers ex vivo (jaar 1-3) ;
3. Uitvoerige fenotypische analyse en vergelijking van mucosale stromale cel compartiment bij patiënten en controles ex vivo (1-3 jaar)

Secundaire uitkomstmaten

- a. Vergelijking van het immuunsysteem en stromale cellen compartimenten tussen kinderen en volwassen patiënten (jaar 1-3) ;
- b. Bepaling van de correlaten tussen veranderingen in immune en stromale celcompartimenten en respons op therapie (jaar 2 en 3) ;
- c. Vergelijking van het immuunsysteem tussen naïve IBD patienten en patienten met actieve ziekte/in remissie die al gediagnosticeerd zijn en medicati hebben om zo ook de respons op medicatie te analyseren
- c. Functionele analyse van geselecteerde immuun- en stromale cel subsets op basis van analyse in het bovengenoemde eindpunten (jaar 2 en 3)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekte (IBD) is een complexe ziekte gekenmerkt door een chronische, idiopathische ontsteking van de darm. De etiologie van IBD is multifactorieel, en hangt af van de interactie van genetische gevoeligheid van de gastheer, microbiële antigenen en adjuvantia, omgevingsfactoren die reacties initiëren en effect van de immuunrespons. Ziekte van Crohn (CD) en colitis ulcerosa (UC) zijn de twee belangrijkste vormen van IBD. Om de ziekte te classificeren, en om het vergelijken van groepen in klinische studies te vergemakkelijken kan de Montreal Classification worden gebruikt (oa lokalisatie van de ziekte en de ernst) voor volwassenen en de Paris classificatie voor kinderen. In vergelijking met volwassenen onset IBD, is de pediatrie onset IBD vaak uitgebreider en daardoor vaak geassocieerd met ernstige exacerbaties en slechtere prognose. Het intestinale immuunsysteem is het meest prominente verdedigings mechanisme van ons lichaam. Immuuncellen op verschillende plekken van de darm en hun bijdrage in het immuunsysteem is een belangrijke focus van onderzoek. De recente ontwikkelingen wijzen op specialisatie binnen het immuun compartiment. Om de volledige diversiteit van intestinale aangeboren lymfocyten en hun relatie met de ILC familie te onderzoeken, kunnen we gebruik maken van de high-parameter massa cytometrie (cytometrie door time-of-flight, CyTOF). Hiervoor hebben we een CyTOF panel ontwikkelt met 36 monoklonale antilichamen (voor lineage markers, activatiemarkers en chemokine en cytokine-receptoren, waaronder verschillende markers gewoonlijk gebruikt om ILC's te identificeren). Door de combinatie van bio-informatica tools is het mogelijk een hiërarchische clustering (SPADE) en niet-lineaire dimensionaliteitsreductie (viSNE) te maken.

CyTOF lijkt ongekeerde diepte te bieden in de analyse van de cellulaire heterogeniteit van zowel het aangeboren en adaptieve lymfocyt compartiment aanwezig in intestinale bipten. We zouden graag aanvullende studies verrichten om functioneel inzicht te krijgen in de rol van aangeboren en adaptieve subpopulaties in inflammatoire darmziekten.

Naast single cell CyTOF zijn er met de komst van imaging CyTOF deuren naar een nieuwe wereld geopend. Tot op heden werden de cellen met single cell (sc) CyTOF niet geanalyseerd in het context van de weefsel. Nu met imaging CyTOF is het mogelijk om, net zoals bij scCyTOF, een panel van >40 markers te gebruiken op een coupe. Gezien onze groep veel ervaring heeft met deze CyTOF techniek zouden we ook graag dit gebruiken voor dit cohort naast de single cell data.

Tevens zouden we graag de single cell techniek RNA-sequencing naast CyTOF gebruiken. Data op eiwit niveau en gen niveau kunnen elkaar goed aanvullen, wat het onderzoek zal versterken.

Doel van het onderzoek

1. Uitgebreide fenotypische analyse en vergelijking van mucosale immune compartiment bij alle deelnemers ex vivo (jaar 1,2 en 3) ;
2. Uitgebreide fenotypische analyse en vergelijking van mucosale stromale cel

- compartiment bij patiënten en controles ex vivo (jaar 1,2 en 3) ;
3. Vergelijking van het immuunsysteem en stromale cellen compartimenten tussen kinderen en volwassen patiënten (jaar 1,2 en 3) ;
 4. Vergelijking van het immuunsysteem van naïve IBD patiënten en IBD patiënten met actieve ziekte/in remissie die al gediagnosticeerd zijn en medicatie gebruiken (jaar 4)
 5. Bepaling van correlaties tussen veranderingen in immune en stromale celcompartimenten en respons op therapie (jaar 3 en 4) ;
 6. Functionele analyse van geselecteerde immuun- en stromale cel subsets op basis van analyse 1-4 hierboven (jaar 3 en 4) .

Onderzoeksopzet

We zullen een case-control studie uit voeren bij patiënten met zowel de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa leeftijd 10-40 jaar oud . " Gezonde " controles, zijn patiënten, ook leeftijdsgroep 10-40 jaar, die endoscopie ondergaan om redenen die niets met CD , UC of microscopische colitis te maken hebben. Daarnaast verrichten we een case studie onder 2 specifieke patientgroepen en dienen de cases EN de controles van deel 1 als controle groep. Patiënten zullen worden gevraagd op de IBD polikliniek, zowel volwassenen als kinder afdeling.

De studieduur zal 36 maanden zijn.

Deel 1:

1. Inclusie van 25 CD patiënten / 25 UC patiënten / 15 controles en interim data-analyse in maand 12.
2. Inclusie van extra 25 CD patiënten / 25 UC patiënten / 15 controles in maand 24.
3. Inclusie van extra patiënten met actieve ziekte/in remissie (die al gediagnosticeerd zijn en behandeling hebben): 35 CD patienten / 35 UC patienten / 20 controles in maand 48
3. Vaststelling van de correlaties tussen de cellulaire samenstelling en de respons op de behandeling in maand 48.
4. Voltooiing van functionele analyse en indienen van manuscript (en) in maand 60.

2 specifieke patientgroepen binnen de 170 geïncludeerde IBD patienten:

Groep A:

Patienten met de ziekte van Crohn, ileum lokalisatie, leeftijd 18-40 jaar, die in de voorgeschiedenis een ileocoecaalresctie ondergingen, maar die sinds operatie geen immunosuppressiva gebruiken. Indien bij scopie toch weer tekenen van M Crohn worden gezien, kunnen patienten deelnemen aan dit onderzoek.

Groep B: patienten met colitis ulcersoa, leeftijd 18-40, die een ileoanale pouch hebben en die afgelopen 3 maanden geen immunosuppressiva danwel antibiotica kregen en bij wie bij scopie een pouchitis wordt vastgesteld.

Inschatting van belasting en risico

Patient merkt weinig tot niets van het afnemen van de extra bipten. De colonoscopie duurt er ca. 5 minuten langer door. Het afnemen van extra bipten brengt geen extra risico met zich mee. Er is in de literatuur beschreven dat het risico op een bloeding kleiner is dan 1:10000. Voor de colonoscopie moet altijd geprikt worden, dus voor de extra bloedafname hoeft patient niet apart geprikt te worden. Het afnemen van 30 ml bloed extra brengt geen extra risico met zich mee.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd 10-40 jaar met de volgende fenotypen zal worden geïncludeerd:

- 50 controle patienten
- 85 patienten met colitis ulcerosa
- 85 patienten met de ziekte van crohn

Binnen de groep van 170 IBD patienten zullen de volgende patienten ook meegenomen worden in de studie:

Patienten met de ziekte van Crohn, ileum lokalisatie, leeftijd 18-40 jaar, die in de voorgeschiedenis een ileocoecaalresctie ondergingen, maar die sinds operatie geen immunosuppressiva gebruiken. Indien bij scopie toch weer tekenen van M Crohn worden gezien, kunnen patienten deelnemen aan dit onderzoek. Patienten met colitis ulcersoa, leeftijd 18-40, die een ileoanale pouch hebben en die afgelopen 3 maanden geen immunosuppressiva danwel antibiotica kregen en bij wie bij scopie een pouchitis wordt vastgesteld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Mensen die geen informed consent tekenen
patienten die de informatie niet begrijpen
patienten die tevens een andere immuun gemedieerde ziekten hebben zoals RA.
psoriasis, hidradenitis suppurativa

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-05-2016

Aantal proefpersonen: 220

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL54261.058.15