

Karakterisering van Inflammatoire Celsubpopulaties van het Darm Geassocieerd Lymfoïde Weefsel en Perifere Lymfeklieren bij Inflammatoire Darmaandoeningen

Gepubliceerd: 18-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

1) Ons eerste doel is om de betrokkenheid van GALT (Peyer's pleisters, mesenteriale lymfeklieren) en perifere lymfeklieren bij de immuunderegulatie die wordt waargenomen bij IBD te bepalen. 2) Ons tweede doel is het begrijpen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51080

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunotypering van Lymfeklieren bij IBD

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmaandoening - ziekte van Crohn - Colitis ulcerosa

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IBD, Immunogeniteit, Immunotypering, Lymfeklieren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ons eerste doel is om de betrokkenheid van GALT (Peyer's patches, mesenterische lymfeklieren) en perifere lymfeklieren bij de immuunderegulatie die wordt waargenomen bij IBD te bepalen.

We hebben primaire onderzoeksparameters gedefinieerd als:

- 1) Frequenties en fenotype van immuuncelpopulaties in GALT bij actieve en inactieve IBD
- 2) Verschillen in immuuncelpopulaties (frequentie, fenotype, cytokineproductie, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen) en stromale cellen in GALT vergeleken met perifere lymfeklieren

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire onderzoeksparameters voor ons eerste doel hebben we gedefinieerd:

- 1) Frequentie- en genexpressieprofielen van immunoglobuline producerende B-cellen en plasmacellen bij actieve en inactieve ziekte
- 2) Verschillen in immuuncelpopulaties (frequentie, fenotype, cytokineproductie, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen) en stromacellen in perifere lymfeklieren bij IBD-patiënten en gezonde controles

Ons tweede doel is het begrijpen van de pathofysiologische mechanismen in inguinale lymfeklieren van IBD-patiënten bij de ontwikkeling van immunogeniciteit tegen therapeutische antilichamen.

Voor dit doel is de onderzoeksparameter:

3) Verschillen in immuuncelpopulaties, onder andere germinale centrum B-cellen en T folliculaire helpercelresponsen, in perifere lymfeklieren van patiënten met actieve en inactieve IBD, met en zonder anti-drug antilichamen (ADA's).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de grootste belemmeringen om vooruitgang te boeken in de richting van betere behandelingen bij inflammatoire darmaandoeningen (IBD) is 1) ons gebrek aan begrip van de etiologie van de ziekte en 2) ons gebrek aan begrip van de mechanismen die betrokken zijn bij de respons of het gebrek / verlies van respons op behandelingen, zoals als de ontwikkeling van antilichamen tegen geneesmiddelen. Het darmgeassocieerde lymfoïde weefsel (GALT) en de perifere lymfeklieren (LN) zijn lymfoïde structuren die een belangrijke rol spelen bij de vorming van antilichamen en die betrokken zijn bij het vormgeven van de intestinale en perifere immuniteit. Het is echter niet bekend of en hoe deze lymfoïde structuren betrokken zijn bij de etiologie van IBD en of ze betrokken zijn bij de vorming van antilichamen tegen geneesmiddelen. Onze hypothese is dat 1) GALT en perifere LN betrokken zijn bij IBD-pathofysiologie, en 2) GALT en perifere LN zijn betrokken bij de vorming van antilichamen tegen geneesmiddelen, en daardoor verlies van respons op therapie.

Doel van het onderzoek

1) Ons eerste doel is om de betrokkenheid van GALT (Peyer's pleisters, mesenteriale lymfeklieren) en perifere lymfeklieren bij de immuunderegulatie die wordt waargenomen bij IBD te bepalen.

2) Ons tweede doel is het begrijpen van de pathofysiologische mechanismen in perifere lymfeklieren van IBD-patiënten bij de ontwikkeling van immunogeniciteit tegen therapeutische antilichamen.

Om deze doelen te bereiken zullen we:

Analyseer immunologische veranderingen in mesenteriale lymfeklieren, Peyers-pleisters en / of inguinale lymfeklieren (inclusief fenotype en functie van B- en T-cellen, cytokineproductie, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen van immuun- en stromacellen) van IBD-patiënten, en correleer deze veranderingen met diagnose, ziektestadium, behandelingsreactie.

Onderzoeksopzet

We zullen een cross-sectionele studie uitvoeren voor de karakterisering van immuuncellen en genexpressieanalyse in de GALT en inguinale lymfekliercompartimenten en lymfoïde organen, om de mechanismen die betrokken zijn bij de pathogenese van IBD op te helderen, evenals bij de ontwikkeling van immunogeniteit tegen biologische behandelingen. . Patiënten met UC en CD worden gerekruteerd vanuit de polikliniek IBD van het Universitair Medisch Centrum Amsterdam. Demografische gegevens en klinische gegevens met betrekking tot classificatie van diagnose, medicatiegebruik en ziekteactiviteit zullen worden verzameld. Patiënten worden vanaf maart 2020 opgenomen met een inclusieperiode van 2-3 jaar.

Aangezien dit baanbrekende studies zijn op het gebied van IBD, zullen we ook inguinale lymfklierbiopsie-bemonstering bestuderen bij gezonde controles, om verschillen te detecteren die specifiek zijn voor IBD-patiënten.

Om toegang te krijgen tot GALT-weefsels en mesenteriale lymfeklieren, zullen IBD-patiënten die een operatie ondergaan vanwege een uitgebreide ontsteking of stenotische ziekte, in ons onderzoek worden opgenomen. Voor deze ingreep werken we samen met de afdeling gastro-intestinale chirurgie van de afdeling gastro-enterologie. Bovendien zullen we biopsiemonsters van perifere (inguinale) lymfeklier nemen onder echografische begeleiding, zowel van IBD-patiënten die een operatie ondergaan als van patiënten zonder chirurgische behandeling.

Inschatting van belasting en risico

IBD is een chronische destructieve ongeneeslijke ziekte die wordt gekenmerkt door een medische behoefte aan nieuwe geneesmiddelen en therapeutische protocollen. Bovendien is de toepassing van gepersonaliseerde geneeskundebenaderingen op de huidige behandelingen noodzakelijk om een ** gunstiger resultaat voor de patiënten te bereiken en om hun kwaliteit van leven te verbeteren. Ons onderzoek zal aanzienlijk bijdragen aan dit doel en de voordelen op lange termijn voor de patiënten wegen zeker zwaarder dan de risico's van de betrokken individuen. Bovendien gaan, zoals eerder beschreven, de bemonsteringsprocedures (bloed en lymfeklier) gepaard met onbeduidende bijwerkingen en zijn ze veilig voor de proefpersonen. Potentiële hematomen als gevolg van de naaldbiopsie of bloedafname, kunnen gemakkelijk worden aangepakt zonder gevolgen voor de gezondheidstoestand van de individuen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 C2-208
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 C2-208
Amsterdam 1105 AZ
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)

inclusiecriteria patiënten met inflammatoire darmaandoeningen:

- Leeftijd 18-80 jaar
- Aanvullend voor doel 1 van het METC-onderzoeksprotocol: Patiënten met de ziekte van Crohn die ileocecale resectie ondergaan vanwege (inflammatoire of fibrotische) stenose of uitgebreide ontsteking of therapieresistente ziekte

Inclusiecriteria gezonde controles

- Negatief voor inflammatoire darmpathologieën.
- Leeftijd 18-80 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor patiënten met inflammatoire darmaandoeningen (IBD):

- Patiënten die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven.
- Geschiedenis van maligniteit
- Virale of bacteriële infectie in de afgelopen 4 weken
- Patiënten die anticoagulantia gebruiken
- Huidig **of eerder gebruik van systemische corticosteroïden minder dan 28 dagen voor inschrijving

- Huidig **of eerder gebruik van algemene immunosuppressiva (bijv. Azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil)

Uitsluitingscriteria gezonde controles:

- Aanwezigheid van darmklachten of andere intestinale inflammatoire aandoeningen (bijv. Diverticulitis)
- Personen die anticoagulantia gebruiken
- Huidig **of eerder gebruik van systemische glucocorticoïden minder dan 28 dagen voor inschrijving
- Huidig **of eerder gebruik van experimentele geneesmiddelen
- Huidige of eerdere behandeling met celdarmtherapieën, inclusief onderzoeksmiddelen
- Aanwezigheid van een ziekte waarvoor proefpersonen chronische of intermitterende immunosuppressieve therapie nodig hebben (bijv. Prednisolon).
- Geschiedenis van chronische virale infectie
- Recente (<1 week) bacteriële of virale infectie
- Geschiedenis van auto-immuunziekten
- Geschiedenis van maligniteit
- Personen die niet in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven

Onderzoeksopzet

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:	30-09-2021
Aantal proefpersonen:	64
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
Soort:	Amendement
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

CCMO

ID

NL76643.018.21