

Rol van monocyten en macrofagen bij ANCA-geassocieerde glomerulonefritis

Gepubliceerd: 11-09-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het primaire doel is te onderzoeken of macrofagen van AGN patiënten T-cel activatie en migratie induceren door een pro-inflammatoire fenotype.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55167

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MOMA studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

ANCA vasculitis met nierbetrokkenheid, ANCA-geassocieerde glomerulonefritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ANCA vasculitis, ANCA-geassocieerde glomerulonefritis, macrofaag, monocyten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksparameters zijn mRNA- en eiwit expressieniveaus van

(1) macrofagen die in vitro gedifferentieerd zijn uit monocyten en in situ van

(2) macrofagen gelokaliseerd in nierbiopten. Daarnaast wordt gekeken naar de activatie en migratie van T-cellen die samen met geactiveerde macrofagen zijn gekweekt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksparameters zijn T-celreceptor repertoires van gemigreerde

T-cellen, HLA-DPB1 * 04:01-status bij AGN patiënten, kwaliteit van leven

(SF-36, AAV -PRO) en vermoeidheidsscores (SF-36, AAV-PRO)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA)- geassocieerde glomerulonefritis (AGN) is een zeldzame auto-immuunziekte. Ondanks grote verbeteringen in behandelmethodes resulteert de ziekte bij 25% van de patiënten in eindstadium nierfalen. Patiënten rapporteren een significant verminderde kwaliteit van leven en een hoge mate van vermoeidheid, ook in periodes met een lage ziekteactiviteit. De pathofysiologie van AGN is nog onbekend. Studies laten zien dat bij patiënten met ANCA vasculitis neutrofielen geactiveerd worden door een onbekende trigger, wat leidt tot rekrutering en activering van T-cellen, endotheelbeschadiging en vasculitis. Het is opvallend dat monocyten en macrofagen in grote getalen aanwezig zijn in vasculitis en/of granulomateuze laesies bij AGN, waarbij onbekend is of de macrofagen hier schade aanrichten of juist proberen te repareren. Voorlopige resultaten lieten zien dat CXCL10, een belangrijke chemokine betrokken bij T-cel rekrutering, verhoogd is in macrofagen die in vitro gekweekt zijn uit monocyten van AGN patiënten. Deze

bevindingen en de grote aanwezigheid van macrofagen in weefsellaesies, duiden op een centrale pro-inflammatoire rol van macrofagen bij AGN. Deze studie heeft als doel te onderzoeken of macrofagen een centrale rol spelen bij AGN en of zij het immuunsysteem continu activeren, in tegenstelling tot de langer bestaande overtuiging dat neutrofielen dit doen. Onze hypothese is dat macrofagen ANCA-glomerulonefritis veroorzaakt door T-cellen te activeren en hun te laten migreren naar vasculitis laesies. Tot slot zou permanente macrofaagactivering kunnen bijdragen aan chronische vermoeidheid.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is te onderzoeken of macrofagen van AGN patiënten T-cel activatie en migratie induceren door een pro-inflammatoire fenotype.

Onderzoeksopzet

Deze studie is opgezet als een multicenter observationele studie met longitudinale follow-up. Patiënten worden gevraagd om bloed te laten afnemen, urine te verzamelen en kwaliteit van leven vragenlijst (en) in te vullen. Vervolgens zullen uit het bloed verkregen monocytten in vitro naar macrofagen worden gedifferentieerd en door middel van RNA-sequencing het fenotype van deze cellen worden bepaald. Daarnaast zal door middel van een 3D-systeem en een leukocyt extravasatie essay T-cel activering en migratie worden gemeten. Het fenotype van macrofagen in situ zal worden beoordeeld door het toepassen van immunohistochemie en immunofluorescentie in (voor initiële diagnose) reeds beschikbare nierbiopten en door single-cell RNA sequencing uit te voeren van een aantal verse nierbiopten van AGN (n=8) en SLE (n=3) patiënten die extra zijn verkregen tijdens routinematige klinische zorg. Overtollig 'gezond' nierweefsel van patiënten die een (partiele) nefrectomie (n=3) ondergaan in het kader van de behandeling van een niercelcarcinoom zal gebruikt worden als controlegroep in de single-cell sequencing experimenten.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten hebben op individueel niveau geen voordeel aan deelname aan dit onderzoek. Deze studie zal de kennis over de etiologie van ANCA-vasculitis vergroten, wat mogelijk in de toekomst kan leiden tot nieuwe behandelingsmogelijkheden. Meedoen aan het onderzoek geeft een minimale belasting en geen toename van risico's. Patiënten die in het kader van dit onderzoek een extra nierbiopsie tijdens een routine biopsie in de klinische zorg ondergaan, hebben geen verhoogd risico op complicaties aangezien er maximaal 3 puncties worden verricht.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemeen:

Leeftijd: 18 jaar en ouder

Groep specifiek:

Patiënten met ANCA-geassocieerde glomerulonefritis (AGN)

1. Patiënt is gediagnosticeerd met granulomatose met polyangiitis (GPA) of microscopische polyangiitis (MPA)
2. Nierbetrokkenheid toe te schrijven aan vasculitis
3. Voorgeschiedenis met PR3/MPO-positiviteit zoals bepaald door ELISA in de

context van routinematige klinische zorg

Hemodialyse controles

1. Eindstadium nierfalen (ESRD) waarvoor hemodialyse is vereist

Controles met een actieve infectie

1. Klinische diagnose: longontsteking (CURB-65 score 2-5, beeldvorming: X-thorax of CT-thorax met infiltraten) of gecompliceerde urineweginfectie
2. <48 uur geleden opgenomen in het ziekenhuis

Nefrectomie controles

1. Patiënten die een (partiële) nefrectomie ondergaan in het kader van de behandeling van een renaal cel carcinoom en toestemming geven voor het gebruik van het nierweefsel voor onderzoek

Patiënten met (verdenking op) ANCA vasculitis met pulmonale betrokkenheid

1. Verdacht of gediagnosticeerd met ANCA vasculitis
2. (Verdenking op) pulmonale aantasting door vasculitis
3. Patiënten die een broncheoalveolaire lavage krijgen in het kader van de reguliere zorg

SLE-patiënten met nierbetrokkenheid

1. SLE-diagnose volgens de EULAR / ACR-classificatie criteria van 2019
2. Nierbetrokkenheid toe te schrijven aan SLE
3. Geschiedenis van ANA-positiviteit

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met ANCA-geassocieerde glomerulonefritis (AGN) en Patiënten met (verdenking op) ANCA vasculitis met pulmonale betrokkenheid

1. Geneesmiddelen geïnduceerde ANCA-geassocieerde vasculitis
2. Actieve infectie, aangetoond door microbiologische analyse

Gezonde controles en hemodialysecontroles

1. Actieve infectie, aangetoond door microbiologische analyse
2. Voorgeschiedenis met een auto-immuunziekte
3. Gebruik van immunosuppressieve medicatie

Controles met een actieve infectie

1. Andere infectie dan longontsteking / gecompliceerde urineweginfectie
2. Voorgeschiedenis met een auto-immuunziekte
3. Gebruik van immunosuppressieve medicatie

SLE-patiënten met nierbetrokkenheid

1. Geneesmiddelen geïnduceerde SLE
2. Actieve infectie, aangetoond door microbiologische analyse

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-11-2020

Aantal proefpersonen: 103

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2021

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

ID: 29001
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL74517.018.20
OMON	NL-OMON29001