

Immunotypering van lymfklieren in immuungemedieerde ontstekingsziekten (IMIDs): cellulaire en moleculaire biomarkers van lymfklieren in IMIDs

Gepubliceerd: 17-07-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het identificeren van immunologische veranderingen in lymfklierweefsel van patiënten met verschillende vormen van inflammatoire artritis en systemische autoimmuunziekten, en om deze veranderingen te correleren met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55414

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunotypering van lymfklieren in immuungemedieerde ontstekingsziekten

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische ontstekingsziekten, IMID

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarker, IMID, lymfklier, pathogenese

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschillen in de cellulaire samenstelling en functionele aspecten van lymfklieren bij IMID patiënten, pre-klinische patiënten die uiteindelijk een IMID ontwikkelen in vergelijking met pre-klinische patiënten die geen IMID ontwikkelen, en van lymfeklieren van de eerstegraads familieleden in vergelijking met IMID patiënten, allen in vergelijking met lymfeklierweefsel van gezonde controles. Tevens verschillen in de cellulaire samenstelling en functionele aspecten van lymfklieren en synovium/MRI bij patiënten met een IMID of een verhoogd risico hierop.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immuungemedieerde ontstekingsziekten (IMIDs) is een term die verwijst naar inflammatoire artritis en systemische autoimmuunziekten. Voorbeelden van deze ziekten zijn reumatoïde artritis (RA), spondyloartritis (SpA), osteoartritis (OA) en jicht, systemische lupus erythematosus (SLE), het syndroom van Sjögren (SS), systemische sclerose (SSc), IgG4 gerelateerde ziekte en verschillende vormen van vasculitis. De onderliggende cellulaire en moleculaire veranderingen van het immuunsysteem (het immunotype) van deze ziekten zijn nog steeds

grotendeels onbekend. Het blijft dan ook moeilijk om deze ziekten in een vroeg stadium te diagnosticeren en te classificeren, en om het beloop van de ziekte bij een individuele patiënt te voorspellen. Ook de respons van de patiënt op de behandeling is heterogeen en moeilijk te voorspellen, ondanks de ontwikkeling van een verscheidenheid aan nieuwe en krachtige geneesmiddelen (waaronder de zogenaamde biologicals). Daarom is er een duidelijke behoefte aan de identificatie en validatie van cellulaire en moleculaire biomarkers die het immunotype van een bepaalde ziekte weerspiegelen en nuttige klinische informatie kunnen verschaffen mbt diagnose, classificatie, prognose en behandeling, evenals de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën. Biomarkers kunnen worden bestudeerd in verschillende lichaamscompartimenten, waarvan het perifere bloed en het intra-articulaire synoviaalvocht of weefsel het meest toegankelijk zijn. Echter, eerdere studies in RA en andere IMIDs hebben aangetoond dat adaptieve immuunresponsen vaak al plaatsvinden voordat klinische symptomen van artritis of ontstekingen van andere weefsels aanwezig zijn. Onderzoek naar biomarkers in andere compartimenten van het lichaam, zoals de lymfklieren, zou vroege pathogene mechanismen kunnen onthullen, omdat de immuunrespons meestal in lymfklieren ontstaat en dus vaak vooraf gaat aan de instroom van effector immuuncellen in het doelweefsel. In 2008 is onze afdeling begonnen met het bestuderen van de vroege pathogenese van inflammatoire artritis in lymfklieren. Sindsdien hebben wij meer dan 80 lymfklierbiopsie procedures uitgevoerd. De procedure wordt over het algemeen goed verdragen en behalve een klein hematoom dat in de meeste gevallen geen behandeling vereist, werden er geen complicaties gezien. In de huidige studie, willen we onze analyses uitbreiden door het onderzoeken en vergelijken van de pathogenese van verschillende IMIDs door veranderingen van het immuunsysteem die plaatsvinden in de lymfklieren te bestuderen in vroege en pre-klinische ziekte in vergelijking met perifere bloed én met veranderingen in het immuunsysteem die plaatsvinden in de uiteindelijke uitingslocatie, namelijk het gewricht (knie of enkel) door het nemen van synoviumbiopsies tijdens een mini-artroscopie. Met deze procedure is al meer dan 15 jaar ervaring binnen onze afdeling en patiënten verdragen dit ook goed. Omdat er nieuwe MRI technieken beschikbaar zijn gekomen die de gewrichtsontsteking beter kunnen kwantificeren (tot nu toe alleen onderzocht bij kinderen), willen we ook een MRI maken van het gewricht dat gescopieerd wordt. Op deze manier kunnen de mate van inflammatie en de veranderingen in het immuunsysteem vergeleken worden tussen lymfeklieren (immuunsysteemorgaan), perifere bloed (systemisch) en het gewricht (eindorgaan voor de ziekte).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het identificeren van immunologische veranderingen in lymfklierweefsel van patiënten met verschillende vormen van inflammatoire artritis en systemische autoimmuunziekten, en om deze veranderingen te correleren met de diagnose, ziektestadium, prognose en respons op therapie. Wij streven daarbij naar het identificeren en valideren van nieuwe biomarkers die kunnen worden gebruikt voor "personalised medicine" in IMIDs.

De specifieke immunologische veranderingen die wij bestuderen omvatten onder andere: TCR en BCR repertoire, fenotype en functie van de (auto-reactieve) T en B-cellen, cytokineproductie door innate immuuncellen en stromale cellen, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen van immuuncellen en stromale cellen, signaaltransductie routes in immuuncellen en stromale cellen, antigeenpresentatie en immunomodulatie door stromale cellen

Deze parameters zullen worden vergeleken tussen lymfklieren, bloed en gewricht (middels synoviumbiopsies en MRI) in verschillende ziekten, tussen verschillende patiënten met een bepaalde ziekte, en tussen de verschillende fasen van de ziekte om de potentiële waarde als biomarker te bepalen.

Om onze bevindingen goed te kunnen interpreteren is het noodzakelijk om gezonde controles, personen met een verhoogd risico om IMIDs te ontwikkelen, evenals eerstegraads familieleden van bepaalde patiëntengroepen te includeren.

Onderzoekopzet

Patiënten met IMIDs worden gerekruteerd uit de poliklinieken van het Amsterdam Reumatologie en immunologie Centrum (AMC, VUmc en Reade) en verwezen naar het AMC voor deelname aan dit onderzoek. Elke patiënt met artritis of systemische autoimmuunziekte van bekende (bijvoorbeeld RA, SpA, OA, UA, kristal artropathieën, SLE, SS, SSc, vasculitis) of onbekende oorsprong kan worden opgenomen in de studie. Demografische gegevens en klinische gegevens met betrekking tot diagnose/classificatie, medicijngebruik en ziekte-activiteit zullen worden verzameld. In totaal zullen 600 patiënten worden opgenomen vanaf maart 2018 met een inclusieperiode van 3 jaar. Daarnaast zullen we ook autoantilichaam-positieve personen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van IMIDs, eerstegraads familieleden van IMID patiënten tussen 18-40 jaar oud, en autoantilichaam-negatieve gezonde controles includeren, om de pathogenetische processen die leiden tot de ontwikkeling van klinisch manifeste RA, SpA en andere IMIDs beter te begrijpen. In alle personen zullen lymfklier en bloedmonsters worden verkregen. Bij patiënten met een IMID of een verhoogd risico op een IMID die daartoe bereid zijn, zal tevens een mini-artroscopie en/of een MRI gemaakt worden.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van een hematoom na de biopsie is ongeveer 3%. Dit geneest spontaan. Een mini-artroscopie brengt een klein risico (<0,3%) met zich mee op een blauwe plek, bloeding of infectie. Het maken van een MRI geeft geen extra risico's, behoudens eventueel een allergische reactie op het contrast middel. Dit is echter hetzelfde middel dat gebruikt wordt voor klinische MRIs.

De patiënt brengt een aantal keer een bezoek aan onze polikliniek. Totale duur: 5 uur.

Voor de gezonde controles zal de totale tijd 1,5 uur bedragen.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

patienten met IMIDs
patienten met verhoogd risico om IMID te ontwikkelen
eerstegraads familieleden van patienten met IMIDs
gezonde controles

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

patienten die niet in staat zijn om informed consent te geven

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	23-05-2018
Aantal proefpersonen:	600
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL52469.018.15