

# EEN SYSTEEM BIOLOGIE BENADERING VOOR OCULAIRE ONTSTEKING

Gepubliceerd: 21-05-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Systeembioologie is een interdisciplinair benadering die systematisch de complexe interacties tussen alle onderdelen in een biologisch systeem beschrijft, teneinde opheldering van het gedrag van het biologisch systeem. Daartoe worden gegevens...

|                             |                                                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                     |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                     |
| <b>Type aandoening</b>      | Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen          |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55622

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

systeem biologie voor oculaire ontsteking

## Aandoening

- Ooginfecties, -irritaties en -ontstekingen

### Synoniemen aandoening

oogontsteking, uveitis

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Dr. F.P. Fischerstichting; St. Lijf en Leven; Stichting Ankie Hak; Rotterdamse Stichting Blindenbelangen; LSBS; Vrienden van het UMC, MedImmune

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cornea ziekten, leeftijds-gebonden macula degeneratie, ontsteking van de orbita, strabismus, systeem biologie, uveitis

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De verschillende lagen van de systeem biologie en moleculaire routes (mRNA, microRNA, methylation, proteoom) en diverse cellsubsets (bijvoorbeeld B-cellen, T-cellen, dendritische cellen, NK cellen)

### Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Oculaire ontsteking is een chronische, progressieve en degeneratieve ontsteking van een of meer compartimenten van het oog waaronder de uvea (o.a. uveïtis en leeftijdsgebonden maculaire degeneratie), het hoornvlies en orbita, en veroorzaken een onmiddellijke bedreiging van het zicht. De pathogenese van oogontsteking is slecht begrepen. Huidige behandelstrategieën omvatten verschillende immunosuppressieve medicijnen, maar zijn niet in staat om de daling van de visuele functie te voorkomen of te stoppen, en veroorzaken meestal veel negatieve bijeffecten die de kwaliteit van leven beïnvloeden, aangezien immunosuppressieve therapie vaak levenslang is. Daarom is verder onderzoek om de pathogenese beter te begrijpen en de prognose te verbeteren voor deze patiënten zeer gerechtvaardigd. Systeembioologie is een interdisciplinair benadering die systematisch de complexe interacties tussen alle onderdelen in een biologisch systeem beschrijft, teneinde opheldering van nieuwe biologische regels om het gedrag van het biologisch systeem te kunnen voorspellen. Daartoe worden gegevens verzameld van alle componenten van het biologische systeem, geanalyseerd en geïntegreerd om een wiskundig model te vormen dat de reactie van het systeem op individuele verstoringen te kunnen voorspellen.

### Doel van het onderzoek

Systeembioologie is een interdisciplinair benadering die systematisch de complexe interacties tussen alle onderdelen in een biologisch systeem beschrijft, teneinde opheldering van het gedrag van het biologisch systeem. Daartoe worden gegevens verzameld van alle componenten van een biologisch systeem, geanalyseerd en geïntegreerd om een wiskundig model dat de reactie van het systeem op individuele verstoringen beschrijft of voorspelt te kunnen genereren. Door de integratie van de biologische informatie (bijv. mRNA, microRNA, methylation status proteoom) en diverse cellulaire subsets (bijvoorbeeld B-cellen, T-cellen, dendritische cellen, NK cellen) kan met high-throughput technologie de moleculaire signaturen van die verschillende vormen van intraoculaire ontsteking worden geïdentificeerd en biedt zo nieuwe therapeutische targets.

Wij streven naar een " omica " - driven systeembioologische aanpak voor oculaire ontsteking om de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van oculaire ontsteking te identificeren. Hiernaast kunnen de resultaten van het onderzoek klinisch bruikbare markers voor de ziekte uitkomst en behandeling respons voorspellen.

Dit doen we door:

1. T-cellen, B-cellen, plasmacytoïde dendritische cellen, monocyten en NK-cellen, de frequentie, functie en fenotype van circulerende immuuncellen te onderzoeken. Plasma en serum wordt verzameld om de circulerende cytokines met Luminex en de immuuncellen te meten. De antigenen en intracellulaire cytokine productie van deze cellen worden geanalyseerd door flow cytometrie. De T-cellen, zal pDCs en monocyten worden gekweekt en de supernatanten na stimulatie geanalyseerd door Luminex, hiernaast zal de genexpressie van de cellen onderzocht worden middels qPCR.
2. het transcriptoom en epigenome van circulerende immuuncellen wordt onderzocht door RNA-sequencing miRNA profilering en genoom-brede methylering van cel subsets
3. Het identificeren, met behulp van high throughput technologie, van de moleculaire handtekeningen die de verschillende vormen van oculaire ontsteking en haar ziekteactiviteit typeren.

## Onderzoeksopzet

Deze studie is bedoeld als een observationele studie voor de duur van 4 jaar. Voor het huidige onderzoek zullen we patiënten met uveïtis, ontsteking van het hoornvlies en leeftijdsgebonden macula degeneratie werven bij de afdeling oogheelkunde van het UMC Utrecht of bij een wervend centrum. We schatten (op basis van de stroom van nieuwe patiënten) dat wij 630 patiënten met oculaire ontsteking zullen vragen om een bloedmonster (uveïtis (anterior uveïtis (n=60), intermediate uveïtis (n=60) posterior uveïtis (n=60), panuveïtis (n=60) and scleritis (n=60)), leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=60), retinale dystrofie (n=60), multifocale choroidale retinitis (n=60), inflammatory corneal disease (n=40), orbital inflammatory diseases and orbital lymphoma (n=80), en strabismus (n=30)). Een venapunctie wordt uitgevoerd om een bepaalde

hoeveelheid bloed, afhankelijk van leeftijd, te verkrijgen:

- Leeftijd van 0-6: een totaal van 11 ml bloed: 6 ml EDTA bloed voor plasma samples en 5 ml stolbloed voor verkrijgen van serum of 9 ml lithiumheparine of natriumheparine bloed en 2 ml stolbloed.
- Leeftijd van 7-15: een totaal van 29 ml bloed: 27 ml lithiumheparine of natriumheparine bloed en 2 ml stolbloed.
- Leeftijd van 16 of ouder: een totaal van 81 ml bloed: 70 ml lithiumheparine of natriumheparine bloed voor het onderzoeken van circulerende immuuncellen met flowcytometrie, Luminex en qPCR, 6 ml EDTA bloed voor plasma en 5 ml stolbloed voor de verzameling van het serum.

Bloed van de patiënten gaat naar het Radstake lab waarna diverse immuuncelsubsets worden geïsoleerd ( B , T en NK -cellen, myeloïde DCs plasmacytoïde DCs en monocytten ) voor de bepaling van het transcriptoom ( RNA sequencing ) en het epigenome ( miRNA profilering en genoom-brede methylatie ). Tegelijkertijd zullen deze cel subsets fenotypisch geanalyseerd worden. Naast de verordening op cellulair niveau , zullen we de circulerende mediators bestuderen door gebruik te maken van de Luminex kernfaciliteit ( UDAIR ) aanwezig in ons lab. UDAIR is geoptimaliseerd voor ~ 150 cytokines / chemokines / groeifactoren in kleine volumes ( 50 ul ) te meten . Daarnaast bestuderen we de mate van oxidatieve stress markers en de aanwezigheid van inflammatoire lipiden in samenwerking met onze metabolomics faciliteit. Daarnaast, om bevindingen in bloed samples te koppelen met klinische data, willen we oogheelkundig onderzoek verrichten indien klinische data afwezig is. Het oogheelkundig onderzoek zal bestaan uit het toedienen van mydriatica om de pupil verwijden en een spleetlamponderzoek met flare metingen. Een flare meting is een techniek waarbij we een kleine lichtstraal gebruiken om terugkaatsingen te meten die eiwitten in het voorste deel van het oog aantonen. Dit geeft ons een indicatie van ontsteking in het oog.

### **Inschatting van belasting en risico**

De risico's van een venapunctie worden over het algemeen beschouwd als zeer laag. Het is mogelijk dat een hematoom ontstaat op de plaats van de venapunctie. De risico's van topische mydriatica zijn laag. Na toediening kunnen patiënten wazig zicht en fotofobie ervaren. Topische mydriatica zullen niet gegeven worden aan zwangere patiënten of wanneer een patiënt borstvoeding geeft. Ook patiënten met een verhoogde kans op (het ontwikkelen van) glaucoom zullen geen mydriatica krijgen. Flare metingen worden verricht tijdens regulier oogheelkundig onderzoek. De bijwerkingen zijn nihil. Patiënten kunnen kortstondig nabeelden ervaren.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

heidelberglaan 100  
Utrecht 3584CX  
NL

## Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

heidelberglaan 100  
Utrecht 3584CX  
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  
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)  
Pasgeborenen  
Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten onder de 96 jaar oud met oculaire ontstekingen:

- uveitis: anterior uveitis, intermediate uveitis, panuveitis, scleritis and posterior uveitis
- inflammatoire corneale ziekte (keratokonus, Fuchs endotheliale corneale dystrofie)

- orbita ontsteking en lymfoom
- Leeftijdsgebonden maculadegeneratie
- Retinale dystrofie
- Multifocale choroidale retinitis
- Strabismus

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met verworven immuundeficiënties komen niet in aanmerking voor deelname.
- Patiënten die niet voldoende de Nederlandse taal spreken of begrijpen zullen ook worden uitgesloten voor deelname aan deze studie
- Huidig succesvol gebruik van systemische immunomodulerende middelen (anti-metaboliëten), biologicals of cyclosporine.
- IV corticosteroïden in de laatste 14 dagen voor bloedafname
- Leeftijd  $\geq 96$  jaar

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-07-2014

Aantal proefpersonen: 630

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Datum:              | 21-05-2014       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 23-07-2014       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 01-10-2014       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 03-02-2015       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 29-07-2015       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 23-02-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 14-12-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 02-11-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 04-01-2018       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Datum:              | 19-12-2018  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 13-11-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 20-12-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 18-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 29-04-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 26-06-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 09-02-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 10-11-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |

## 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     | NL46874.041.13 |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 03-04-2023

### Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

### Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900