

Conversie van gelokaliseerde naar systemische auto-immuniteit in de huid

Gepubliceerd: 17-11-2023 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

In dit onderzoek willen we daarom de cutane B-celrespons in patiënten met geïsoleerde CLE (alleen CLE) en patiënten met systemische en huidziekte (SLE/CLE) in detail karakteriseren. Primaire doelstellingen: 1. Karakteriseren van autoreactieve B-cellen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56119

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLE naar SLE

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Cutane lupus, huidlupus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Foreum foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cellen, Huidlupus, Systemische lupus erythematosus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doelstelling 1: Karakterisering van autoreactieve B-cellen in CLE en SLE

- Frequentie en fenotype van autoreactieve B-cellen in huid en bloedsomloop
- Specificiteiten van antilichamen van supernatant van B-cellen uit de huid

gemeten met ELISA

Doelstelling 2: De mechanismen bepalen voor doorbraak van B-celtolerantie en plasmaceldifferentiatie in de huid van CLE- en SLE-patiënten

- Transcriptoom van B-cellen in de huid (scRNAseq)
- B-celreceptorrepertoire van cutane B-cellen
- Immuuncellandschap van B-cellen in de huid (massacytometrie).

Secundaire uitkomstmaten

Nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie streven we ernaar de immunologische mechanismen te identificeren die ten grondslag liggen aan het doorbreken van tolerantiecontrolepunten bij systemische lupus erythematosus (SLE).

Auto-immuunziekten worden gekenmerkt door verstoorde functie van het immuunsysteem waarbij een immuunrespons wordt opgezet tegen het eigen weefsel dat ziekte veroorzaakt. Veel auto-immuunziekten worden door auto-antilichamen gemedieerd, wat betekent dat antilichamen weefselontsteking en -beschadiging veroorzaken. Antilichamen worden geproduceerd door plasmacellen, het terminale

differentiatiestadium van B-cellen. Systemische lupus erythematosus (SLE) is een prototypische auto-immuunziekte waarbij auto-antilichamen systemische ontsteking en schade veroorzaken.

Bij gezonde personen wordt de productie van auto-antilichamen voorkomen in een proces dat immuuntolerantie wordt genoemd. Tolerantie in B-cellen bestaat uit verschillende controlepunten tijdens de ontwikkeling van B-cellen. Een tolerantiecontrolepunt wordt gedefinieerd als het stadium in de ontwikkeling van B-cellen waarin een blokkering van de rijping optreedt. Hoewel de controlepunten voor tolerantie in de vroege ontwikkeling van B-cellen vrij goed zijn gekarakteriseerd, zijn de controlepunten na activering van B-cellen nog niet gedefinieerd en begrepen, hoewel ze cruciaal zijn bij de preventie van auto-immuunziekten.

Hoewel ontwikkelingen in de afgelopen jaren hebben geleid tot identificatie van B-celactiveringsroutes met verhoogde activiteit bij SLE, is niet goed begrepen hoe en waar de tolerantie bij SLE wordt verbroken, vanwege een gebrek aan toegang tot een vroege of pre-ziektetoestand.

In deze studie stellen we een nieuwe benadering voor door de overgang van cutane lupus erythematosus (CLE) naar systemische ziekte (SLE) te bepalen. CLE is een huidaandoening die kan optreden als geïsoleerde ziekte die beperkt is tot de huid. Echter, afhankelijk van het CLE-subtype ontwikkelt tot 40% van de CLE-patiënten zich tot SLE, en kan dus worden gebruikt als een unieke benadering om de ontwikkeling van systemische auto-immuniteit te bestuderen. We veronderstellen dat de huid een eerste plaats is waar B-celcontrolepunten worden verbroken, maar nog steeds lokaal opgesloten in CLE. Rijping van de immuunrespons in de huid kan uiteindelijk leiden tot systemische ziekte (SLE).

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek willen we daarom de cutane B-celrespons in patiënten met geïsoleerde CLE (alleen CLE) en patiënten met systemische en huidziekte (SLE/CLE) in detail karakteriseren.

Primaire doelstellingen:

1. Karakteriseren van autoreactieve B-cellen in CLE en SLE
2. Identificeren van de mechanismen voor de doorbraak van B-celtolerantie en plasmaceldifferentiatie bij de overgang van CLE naar SLE

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele, cross-sectionele studie in één centrum waarin biomateriaal (sera, plasma, PBMC's, huidbiopten) op een enkel tijdstip van de patiënten zal worden verzameld.

In dit onderzoek worden biopten en bloed afgenomen in combinatie met een routinebezoek aan onze kliniek. Geïsoleerde immuuncellen zullen worden geanalyseerd met behulp van spectrale flowcytometrie, in vitro culturen en single cell RNA sequencing om een uitgebreid overzicht te construeren van

moleculaire veranderingen van B-cellen van SLE- en CLE-patiënten.

Bij 25 patiënten met geïsoleerde CLE en bij 25 patiënten met gecombineerde CLE/SLE zal perifeer bloed worden afgenomen.

Van deze patiënten zullen vier huidbiopten worden genomen: (2 x 4 mm) onaangetaste huid en (2 x 4 mm) aangetaste huid voor beide groepen (25 in elke groep).

Inschatting van belasting en risico

Bij een routinebezoek aan de kliniek worden twee huidbiopten van vier mm genomen van de laesiehuid en de niet-laesiehuid. Bij deze aanpak zijn geen hoge risico's te verwachten. Er is slechts een (zeer laag) risico (<5%) op een wondinfectie na biopsie. Voor dit onderzoek wordt geen direct voordeel van deelname verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

1. Leeftijd $\geq$ 18 jaar.
2. De diagnose van CLE gesteld door een dermatoloog op basis van klinische kenmerken en histopathologisch onderzoek.
3. In het geval van SLE wordt deze diagnose gesteld door een reumatoloog op basis van de ACR/EULAR-classificatiecriteria van 2019 voor SLE.
4. Patiënten die een document met geïnformeerde toestemming met betrekking tot dit specifieke onderzoek hebben gelezen, begrepen en ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een andere dermatologische of systemische aandoening die de resultaten zou kunnen verstoren, ter beoordeling van de onderzoeker.
- Patiënten die lokale corticosteroiden en lokale calcineurineremmers gebruiken op de biopsieplaats binnen een week voorafgaand aan inschrijving.
- Patiënten die zijn of zijn behandeld met specifieke B-celdepletie/modificerende therapieën (Rituximab, Belimumab, Cyclofosfamide) in de 12 maanden voorafgaand aan opname.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 01-12-2023
Aantal proefpersonen: 50
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-11-2023
Soort: Eerste indiening
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	NL84801.058.23