

immunotypering van lymfeklieren, beenmerg, spier en bloed in myositis

Gepubliceerd: 10-12-2024 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Het primaire doel van deze studie is het bestuderen van immunologische veranderingen en het profileren van autoreactieve B-cellen in bloed, lymfeklier, beenmerg en spierweefsel bij IIM patiënten. Verder willen wij het effect bestuderen van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57222

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immunotypering in myositis

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

myositis, ontsteking van de spieren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: ReumaNederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B cellen, Immunotypering, JAK/STAT, Myositis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Immunologische veranderingen en profilering van B-cellen, T-cellen, stromale cellen, JAK/STAT en andere signaalroutes in IIM patiënten in lymfeklier, beenmerg, spierweefsel en bloed.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myositis is een auto-immuunziekte waarvan de onderliggende cellulaire en moleculaire veranderingen van het immuunsysteem nog niet volledig opgehelderd zijn. Het blijft dan ook moeilijk 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 geneesmiddelen (waaronder de zogenoemde biologicals). Zowel B- als T-cellen spelen een belangrijke rol in de immunopathologie van myositis. De rol van B-cellen bij myositis wordt ondersteund door de aanwezigheid van autoreactieve B-cellen in inflammatoire laesies die auto-antilichamen produceren. Daarnaast heeft een deel van de patiënten baat bij anti-CD20 B-cel depletie therapie. Echter een aanzienlijk deel van de patiënten reageert slecht op deze behandeling met blijvende spierzwakte en invaliditeit. Om deze redenen is er behoefte aan de identificatie en validatie van cellulaire en moleculaire biomarkers die nuttige klinische informatie kunnen verschaffen m.b.t. diagnose en prognose, evenals de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën. Hiervoor is meer inzicht in de onderliggende immunologische verstoringen in lymfeklier, beenmerg en spierweefsel bij myositis nodig.

De Janus kinase (JAK)/signaaltransductie- en activator van transcriptie (STAT)-route is een essentiële signaalroute die belangrijk is voor B-cellen, waaronder voor proliferatie, differentiatie en antilichaamproductie. Onze voorlopige resultaten tonen aan dat JAK/STAT-signalering cruciaal is in

B-celreacties bij IIM-patiënten: een JAK/STAT-remmer Tofacitinib remt de proliferatie van B-cellen en plasmablastdifferentiatie in het bloed. Huidige immuunsuppressieve behandelingen zorgen voor depletie van zowel pathologische B cellen als regulatoire B cellen en hebben geen effect op de plasmablasten en plasmacellen in de lymfeklieren en beenmerg. Deze plasmablasten en plasmacellen hebben een grote rol in het onderhouden van de ziekteactiviteit bij myositis door het produceren van auto-antilichamen. Om deze reden is er behoefte aan behandelingen die zijn gericht op deze plasmacellen en plasmablasten in lymfeklier en beenmerg. Deze potentiële nieuwe therapeutische strategie heeft verschillende voordelen ten opzichte van de momenteel beschikbare behandelingen: de behandeling met selectieve immuunsuppressiva zoals tofacitinib hebben meestal een korte halfwaardetijd, waarbij de behandeling direct gestopt kan worden bij infecties/complicaties. Daarnaast zorgen huidige behandelingen met B-cel depletie voor verstoringen in humorale immunrespons, wat de gevoeligheid voor infecties kan vergroten. Onze hypothese is dat JAK/STAT signalering essentieel is in B-cellen voor proliferatie, plasmablastdifferentiatie en dat deze cellen in beenmerg en lymfeklier een grote rol spelen in het behouden van ziekteactiviteit bij myositis.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het bestuderen van immunologische veranderingen en het profileren van autoreactieve B-cellen in bloed, lymfeklier, beenmerg en spierweefsel bij IIM patiënten. Verder willen wij het effect bestuderen van het remmen van JAK/STAT signaalroute en andere signaalroutes op autoreactieve B-cellen in IIM patiënten.

Onderzoeksopzet

Observationele studie

Inschatting van belasting en risico

Patiënten/gezonde proefpersonen krijgen een naaldbiopt van lymfeklier in de lies, een beenmergbipt uit het bekken, aanvullende bloedafname en een spierbipt. Voor patiënten vallen een deel van deze procedures binnen de normale diagnostiek naar myositis, zoals een spierbipt en bloedonderzoek. Tijdens het bloedonderzoek zullen wij extra bloed afnemen (97cc extra) voor dit onderzoeksproject en tijdens het spierbipt zullen we een klein beetje extra spierweefsel afnemen bij myositis patiënten voor dit onderzoeksproject. Het spierbipt middels naaldbiopsie bij gezonde proefpersonen wordt verricht voor dit onderzoek en is geen onderdeel van reguliere zorg. Voor gezonde proefpersonen is het mogelijk om toestemming te geven voor alleen het ondergaan van lymfeklierbipt en beenmergbipt zonder een spierbiopsie. Het onderzoek zal het inzicht vergroten in de pathogenetische processen die een

rol spelen bij het ontstaan en het onderhouden van myositis. Dit inzicht kan mogelijk leiden tot de identificatie en validatie van nieuwe biomarkers waarmee we mogelijk de prognose beter kunnen voorspellen, nieuwe en betere medicijnen kunnen ontwikkelen en "personalized medicine" in myositis een stap dichterbij komt. Daarnaast kunnen nieuwe inzichten in de pathogenese leiden tot de ontwikkeling van nieuwe therapieën of therapeutische strategieën. Gezien het relatief kleine risico op complicaties achten wij dit onderzoek gerechtvaardigd.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

Meibergdreef 9
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)

Volwassen patiënten (18-80 jaar) met myositis volgens de diagnostische criteria:

- Dermatomyositis
- Overlapmyositis
- Antisynthetase syndroom

Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die niet in staat zijn om informed consent te geven
- Zwangerschap
- Huidig gebruik van B cel depletie therapie of gebruik van B cel depletie therapie in het afgelopen twee jaar.
- Immunosuppressiva gebruik afgelopen 24 maanden met uitzondering van:
Oraal prednison met een maximum dosis van 60mg/dag sinds 1 week zonder klinische respons
Oraal prednison met een maximum dosis van 20mg/dag sinds 2 weken zonder klinische respons
- huidig antibiotica gebruik of behandeling voor chronische infectie (zoals tuberculose, pneumocystose, cytomegalovirus, herpes simplex virus, herpes zoster en atypische mycobacteriën).
- Ziekenhuisopname voor behandeling van infectie afgelopen 60 dagen
- Huidig gebruik van intraveneus antibiotica
- Voorgeschiedenis van maligniteit in afgelopen 5 jaar. Uitzonderingen zijn basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom en baarmoederhalskanker welke is behandeld middels lokale resectie en waarbij er geen sprake is van metastasen in de afgelopen 3 jaar
- Voorgeschiedenis van primaire immuundeficiëntie
- Huidig verslaving aan drugs of alcohol of voorgeschiedenis van drugs- of alcoholverslaving in de afgelopen jaar.
- Positieve HIV-test (recent of in het verleden)
- Andere klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarde volgens de onderzoeker

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2024
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2024
Soort:	Eerste indiening
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	NL85907.018.24