

De rol van regulatoire T cellen in de pathogenese van sarcoidose.

Gepubliceerd: 18-10-2012 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Ons primaire doel is om dit intrinsieke defect in Tregs van sarcoidose patiënten te identificeren. Hiervoor zullen wij de genetische en functionele aspecten van sarcoidose Tregs bekijken in drie verschillende compartimenten van het immuunsysteem (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45069

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SARTREG

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

sarcoidose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pathogenese, regulatoire T cellen, sarcoidose, Tregs

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Van sarcoidose, gezonde controles en tuberculose patienten willen wij in kaart brengen:

- Hoeveelheid, percentage, lokalisatie, fenotype en genotype van Treg in bloed, BAL en lymfeklieren;
- Suppressieve functie van bloed Tregs op allogene T cel proliferatie;
- Overleving van Tregs in perifeer bloed;
- Cytokine en chemokines in de omgeving van de Tregs in bloed, BAL en lymfeklieren
- Gen expressie profiel van Tregs in bloed, BAL en lymfeklieren.

Secundaire uitkomstmaten

Van sarcoidose patienten willen wij ook in kaart brengen:

- Of klinische parameters correleren met Treg functie en ziekteverloop.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sarcoidose is een granulomateuze aandoening van onbekende oorzaak. De behandeling is voornamelijk immuunsuppressief, niet curatief en vaak ineffectief, omdat de pathogenese van sarcoidose nog onbekend is. Op het moment wordt gedacht dat het een overmatige Th1/Th17-respons is op een (nog) onbekend antigen, in genetisch gepredisponeerde individuen. Het falen van immuunregulerende mechanismen, zoals regulatoire T cellen (Tregs), kan een overmatige Th1/Th17 respons veroorzaken, zoals wordt gezien in sarcoidose. Onze preliminaire resultaten suggereren een verminderde suppressieve functie van Tregs in het bloed van sarcoidose patienten, mogelijk door een overlevingsdefect in deze specifieke groep T cellen. Onze hypothese is dat sarcoidose ontstaat door een intrinsiek (overlevings) defect in de Tregs. Dit leidt tot een verminderde immuunsuppressieve functie en daardoor tot de

gemeenschappelijke Th1/Th17 respons met granuloom vorming en een T-cell alveolitis als gevolg.

Doel van het onderzoek

Ons primaire doel is om dit intrinsieke defect in Tregs van sarcoidose patienten te identificeren. Hiervoor zullen wij de genetische en functionele aspecten van sarcoidose Tregs bekijken in drie verschillende compartimenten van het immuunsysteem (bloed, longen en lymfeklieren). Ons secundaire doel is om een mogelijke correlatie te vinden tussen deze genetische en functionele aspecten van Tregs en het ziekte-belooop. Resultaten zullen meer inzicht geven in de pathogenese van sarcoidose en kan in de toekomst leiden tot effectievere en hopelijk curatieve medicijnen.

Onderzoeksopzet

Om ons primaire doel te behalen zullen wij sarcoidose Tregs vergelijken met Tregs van gezonde personen. Wij zullen het aantal, het fenotype, de functie, de overleving en het gen expressie profiel van Tregs in het bloed, broncho-alveolaire lavage (BAL), de endobronchiale bipten (EBBs) en lymfeklieren bepalen. Om defecten aan te tonen die specifiek zijn voor sarcoidose en niet voor alle granulomateuze aandoeningen, zullen wij de resultaten vergelijken met Tregs van tuberculose patienten.

Inschatting van belasting en risico

Voor sarcoidose patienten zal deelname aan deze studie weinig extra belasting geven. Er zullen geen extra procedures plaatsvinden, behalve de routine diagnostische procedures. Tijdens de bronchoscopie zal de resterende BAL vloeistof worden verzameld en zal tijdens een routine venapunctie extra bloed worden afgenomen. Tijdens een EBB danwel een EBUS-EUS-FNA zullen twee extra bipten of passages worden uitgevoerd, welke weinig additionele risico's met zich meebrengen. Na 2 jaar wordt de patient gedurende een reguliere policonrole worden gevraagd extra bloed af te staan.

Gezonde controles zullen een bronchoscopie met BAL en EBB ondergaan. Zij krijgen hiervoor een financiële compensatie. Deze procedures zijn in de literatuur veilig bevonden om uit te voeren bij een gezonde populatie.

Voor tuberculose patienten verwachten wij geen extra belasting. Er zal tijdens een routine venapunctie, extra bloed worden afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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)

Sarcoidose patiënten hebben:

- Nieuw gediagnosticeerd pulmonale sarcoidose, vastgesteld met de criteria van de World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG)
- Informed consent afgegeven
- Leeftijd > 18; Gezonde controles hebben:
- Informed consent afgegeven
- Leeftijd > 18; Tuberculosis patiënten hebben
- Nieuw gediagnosticeerd tuberculose met pulmonale granulomen.

- o Diagnose is gebaseerd op de European Respiratory Society (ERS) richtlijnen.
- Informed consent afgegeven
- Leeftijd > 18

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Sarcoidose patienten mogen geen:

- Orale corticosteroiden, antimycotica of antibiotica hebben gebruikt binnen 1 week voor het verzamelen van het lichaamsmateriaal.
- Immunosuppressieve medicatie of biologicals hebben gebruikt binnen 3 maanden voor het verzamelen van het lichaamsmateriaal.
- Mogelijke infectie hebben van de bovenste- en onderste luchtwegen binnen 4 weken voor het verzamelen van het lichaamsmateriaal.
- Andere ziektes hebben die invloed kunnen hebben op de pulmonale functie, granuloom formatie, en/of het immuunsysteem, zoals:
 - o Chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) of astma in de voorgeschiedenis;
 - o Auto-immuun ziektes zoals systemic lupus erythematosus (SLE), reumatoïde artritis (RA), myasthenia gravis of Goodpasture's syndroom;
 - o Maligniteiten;
 - o Human immunodeficiency virus (HIV);
 - o Zwangerschap;
- Allergieën zoals allergische rhinitis. ;Gezonde controles mogen niet hebben:
 - Sarcoidosis;
 - Een abnormale spirometrie met een FVC of FEV1 onder de 80% van de voorspelde waarde;
 - Een relatie met de hoofd- of coördinerend onderzoeker, welke naar alle waarschijnlijkheid invloed heeft op de vrijwillige keuze om aan deze studie mee te doen (in overeenstemming met WMO -artikel 5);
 - Zie exclusie criteria sarcoidose patienten. ;Tuberculose patienten mogen niet hebben:
 - Sarcoidose
 - Zie exclusie criteria sarcoidose patienten.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-12-2012
Aantal proefpersonen: 140
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL41353.078.12