

# Karakterisering van Inflammatoire Celsubpopulaties van het Darm Geassocieerd Lymfoïde Weefsel en Perifere Lymfeklieren bij Inflammatoire Darmaandoeningen

Gepubliceerd: 18-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

1) Ons eerste doel is om de betrokkenheid van GALT (Peyer's pleisters, mesenteriale lymfeklieren) en perifere lymfeklieren bij de immuunderegulatie die wordt waargenomen bij IBD te bepalen. 2) Ons tweede doel is het begrijpen van de...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51080

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Immunotypering van Lymfeklieren bij IBD

### Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmaandoening - ziekte van Crohn - Colitis ulcerosa

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Academisch Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** IBD, Immunogeniteit, Immunotypering, Lymfeklieren

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Ons eerste doel is om de betrokkenheid van GALT (Peyer's patches, mesenterische lymfeklieren) en perifere lymfeklieren bij de immuunderegulatie die wordt waargenomen bij IBD te bepalen.

We hebben primaire onderzoeksparameters gedefinieerd als:

- 1) Frequenties en fenotype van immuuncelpopulaties in GALT bij actieve en inactieve IBD
- 2) Verschillen in immuuncelpopulaties (frequentie, fenotype, cytokineproductie, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen) en stromale cellen in GALT vergeleken met perifere lymfeklieren

### Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire onderzoeksparameters voor ons eerste doel hebben we gedefinieerd:

- 1) Frequentie- en genexpressieprofielen van immunoglobuline producerende B-cellen en plasmacellen bij actieve en inactieve ziekte
- 2) Verschillen in immuuncelpopulaties (frequentie, fenotype, cytokineproductie, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen) en stromacellen in perifere lymfeklieren bij IBD-patiënten en gezonde controles

Ons tweede doel is het begrijpen van de pathofysiologische mechanismen in inguinale lymfeklieren van IBD-patiënten bij de ontwikkeling van immunogeniciteit tegen therapeutische antilichamen.

Voor dit doel is de onderzoeksparameter:

3) Verschillen in immuuncelpopulaties, onder andere germinale centrum B-cellen en T folliculaire helpercelresponsen, in perifere lymfeklieren van patiënten met actieve en inactieve IBD, met en zonder anti-drug antilichamen (ADA's).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een van de grootste belemmeringen om vooruitgang te boeken in de richting van betere behandelingen bij inflammatoire darmaandoeningen (IBD) is 1) ons gebrek aan begrip van de etiologie van de ziekte en 2) ons gebrek aan begrip van de mechanismen die betrokken zijn bij de respons of het gebrek / verlies van respons op behandelingen, zoals als de ontwikkeling van antilichamen tegen geneesmiddelen. Het darmgeassocieerde lymfoïde weefsel (GALT) en de perifere lymfeklieren (LN) zijn lymfoïde structuren die een belangrijke rol spelen bij de vorming van antilichamen en die betrokken zijn bij het vormgeven van de intestinale en perifere immuniteit. Het is echter niet bekend of en hoe deze lymfoïde structuren betrokken zijn bij de etiologie van IBD en of ze betrokken zijn bij de vorming van antilichamen tegen geneesmiddelen. Onze hypothese is dat 1) GALT en perifere LN betrokken zijn bij IBD-pathofysiologie, en 2) GALT en perifere LN zijn betrokken bij de vorming van antilichamen tegen geneesmiddelen, en daardoor verlies van respons op therapie.

### Doel van het onderzoek

1) Ons eerste doel is om de betrokkenheid van GALT (Peyer's pleisters, mesenteriale lymfeklieren) en perifere lymfeklieren bij de immuunderegulatie die wordt waargenomen bij IBD te bepalen.

2) Ons tweede doel is het begrijpen van de pathofysiologische mechanismen in perifere lymfeklieren van IBD-patiënten bij de ontwikkeling van immunogeniciteit tegen therapeutische antilichamen.

Om deze doelen te bereiken zullen we:

Analyseer immunologische veranderingen in mesenteriale lymfeklieren, Peyers-pleisters en / of inguinale lymfeklieren (inclusief fenotype en functie van B- en T-cellen, cytokineproductie, genetische, epigenetische en transcriptionele veranderingen van immuun- en stromacellen) van IBD-patiënten, en correleer deze veranderingen met diagnose, ziektestadium, behandelingsreactie.

## **Onderzoeksopzet**

We zullen een cross-sectionele studie uitvoeren voor de karakterisering van immuuncellen en genexpressieanalyse in de GALT en inguinale lymfekliercompartimenten en lymfoïde organen, om de mechanismen die betrokken zijn bij de pathogenese van IBD op te helderen, evenals bij de ontwikkeling van immunogeniteit tegen biologische behandelingen. . Patiënten met UC en CD worden gerekruteerd vanuit de polikliniek IBD van het Universitair Medisch Centrum Amsterdam. Demografische gegevens en klinische gegevens met betrekking tot classificatie van diagnose, medicatiegebruik en ziekteactiviteit zullen worden verzameld. Patiënten worden vanaf maart 2020 opgenomen met een inclusieperiode van 2-3 jaar.

Aangezien dit baanbrekende studies zijn op het gebied van IBD, zullen we ook inguinale lymfklierbiopsie-bemonstering bestuderen bij gezonde controles, om verschillen te detecteren die specifiek zijn voor IBD-patiënten.

Om toegang te krijgen tot GALT-weefsels en mesenteriale lymfeklieren, zullen IBD-patiënten die een operatie ondergaan vanwege een uitgebreide ontsteking of stenotische ziekte, in ons onderzoek worden opgenomen. Voor deze ingreep werken we samen met de afdeling gastro-intestinale chirurgie van de afdeling gastro-enterologie. Bovendien zullen we biopsiemonsters van perifere (inguinale) lymfeklier nemen onder echografische begeleiding, zowel van IBD-patiënten die een operatie ondergaan als van patiënten zonder chirurgische behandeling.

## **Inschatting van belasting en risico**

IBD is een chronische destructieve ongeneeslijke ziekte die wordt gekenmerkt door een medische behoefte aan nieuwe geneesmiddelen en therapeutische protocollen. Bovendien is de toepassing van gepersonaliseerde geneeskundebenaderingen op de huidige behandelingen noodzakelijk om een \*\* gunstiger resultaat voor de patiënten te bereiken en om hun kwaliteit van leven te verbeteren. Ons onderzoek zal aanzienlijk bijdragen aan dit doel en de voordelen op lange termijn voor de patiënten wegen zeker zwaarder dan de risico's van de betrokken individuen. Bovendien gaan, zoals eerder beschreven, de bemonsteringsprocedures (bloed en lymfeklier) gepaard met onbeduidende bijwerkingen en zijn ze veilig voor de proefpersonen. Potentiële hematomen als gevolg van de naaldbiopsie of bloedafname, kunnen gemakkelijk worden aangepakt zonder gevolgen voor de gezondheidstoestand van de individuen.

## Contactpersonen

### Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 C2-208  
Amsterdam 1105 AZ  
NL

### Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9 C2-208  
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)

inclusiecriteria patiënten met inflammatoire darmaandoeningen:

- Leeftijd 18-80 jaar
- Aanvullend voor doel 1 van het METC-onderzoeksprotocol: Patiënten met de ziekte van Crohn die ileocecale resectie ondergaan vanwege (inflammatoire of fibrotische) stenose of uitgebreide ontsteking of therapieresistente ziekte

## Inclusiecriteria gezonde controles

- Negatief voor inflammatoire darmpathologieën.
- Leeftijd 18-80 jaar.

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

### Uitsluitingscriteria voor patiënten met inflammatoire darmaandoeningen (IBD):

- Patiënten die geen geïnformeerde toestemming kunnen geven.
- Geschiedenis van maligniteit
- Virale of bacteriële infectie in de afgelopen 4 weken
- Patiënten die anticoagulantia gebruiken
- Huidig \*\*of eerder gebruik van systemische corticosteroïden minder dan 28 dagen voor inschrijving

- Huidig \*\*of eerder gebruik van algemene immunosuppressiva (bijv. Azathioprine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil)

### Uitsluitingscriteria gezonde controles:

- Aanwezigheid van darmklachten of andere intestinale inflammatoire aandoeningen (bijv. Diverticulitis)
- Personen die anticoagulantia gebruiken
- Huidig \*\*of eerder gebruik van systemische glucocorticoïden minder dan 28 dagen voor inschrijving
- Huidig \*\*of eerder gebruik van experimentele geneesmiddelen
- Huidige of eerdere behandeling met celdarmtherapieën, inclusief onderzoeksmiddelen
- Aanwezigheid van een ziekte waarvoor proefpersonen chronische of intermitterende immunosuppressieve therapie nodig hebben (bijv. Prednisolon).
- Geschiedenis van chronische virale infectie
- Recente (<1 week) bacteriële of virale infectie
- Geschiedenis van auto-immuunziekten
- Geschiedenis van maligniteit
- Personen die niet in staat zijn om geïnformeerde toestemming 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: | 30-09-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 64                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-05-2021         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-10-2022         |
| 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     | NL76643.018.21 |