



European Myositis Network – uitgebreide informatie

Het doel van het *European Myositis Network* is een netwerk op te zetten dat zich uitstrekt over meerdere disciplines om kennis en expertise uit te wisselen over de verschillende wetenschappelijke aandachtsgebieden van myositis (ontsteking van de skeletspieren bij volwassenen en kinderen). Een tweede doel is een Europese databank te realiseren met gegevens van patiënten die over langere tijd worden gevolgd, alsmede een biobank met DNA, bloedmonsters en spierbiopten. Zo kunnen we de kennis verbeteren over de moleculaire mechanismen die bij myositis een rol spelen.

Myositis is een zeldzame aandoening die jaarlijks slechts 2,2 tot 7,7 op de miljoen mensen treft. Om voldoende volwassenen en kinderen met myositis te kunnen verzamelen voor het vormen van grote cohorten voor studies over genetische risicofactoren en klinisch onderzoek is het nodig een overstijgend Europees samenwerkingsverband op te richten. Bovendien komen patiënten met myositis terecht bij specialisten van verschillende disciplines. Dit maakt het noodzakelijk om multidisciplinair te werken. Alleen op die manier kan er met alle klinische verschijningsvormen van myositis rekening worden gehouden.

MyoNet is een nieuw uniek project. Het is het eerste Europese centrum met een multidisciplinair onderzoeksproject voor spierontstekingsziekten waaraan neurologen, (kinder)reumatologen, neuropathologen en wetenschappers met kennis van genetica en eiwitsynthese samenwerken. Dit netwerk maakt het mogelijk om van een grote groep patiënten met diverse verschijningsvormen van myositis gegevens te verzamelen en zo tot een nadere onderverdeling van soorten myositis te komen. Het project zal ook leiden tot de eerste interdisciplinaire myositis databank met klinische en serologische gegevens van patiënten die over langere tijd gevolgd worden, alsook tot een myositisbiobank van biologische monsters. Deze cohortstudie van patiënten die op langere termijn gevolgd worden is uniek en zal studies mogelijk maken naar voorspellende biomerkstoffen, dit door gebruik van moderne technologieën die betrekking hebben op eiwitsynthese en celmetabolisme.

Door middel van een door de EU gefinancierd project, Autocure, werd een Europees consortium opgericht. Dit heeft een cohort opgeleverd van 850 myositispatiënten met klinische gegevens, DNA- en serummonsters. Ons doel is dit cohort uit te breiden door ook experts van buiten Autocure bij het project te betrekken en om zo vijfhonderd extra sets met gegevens te verzamelen. De data worden verzameld met behulp van een elektronisch myositisregister (EUROMYOSITIS) dat wordt geïmplementeerd in het netwerk. Een volledige scananalyse van genetische data rond erfelijke aanleg en serotypering zal binnen het consortium en in samenwerking met de internationaal genetische studie MYOGEN worden uitgevoerd. Deze studie zal het mogelijk maken de rol van de genen en serologische markers voor ziekteontvankelijkheid en prognose te onderzoeken. Het zal nieuwe wetenschappelijke vragen oproepen over mogelijke moleculaire reactiesystemen bij myositis die verder getest kunnen worden binnen ons netwerk. Het netwerk met zijn uniek grote databank van goed in kaart gebrachte myositispatiënten zal een platform vormen voor wetenschappelijk werk om zo tot een verbeterd begrip van de ziektemechanismen bij myositis te komen. Bovendien zal het netwerk het werven van patiënten voor klinische studies vergemakkelijken.

Het *ESF MyoNet Research Networking Programme* heeft een looptijd van vijf jaar, van mei 2010 tot mei 2015.

Onderliggende mechanismen van de inflammatoire myopathieën, myositis

De idiopathische inflammatoire myopathieën (IIM) ofwel myositis vormen een heterogene groep van zeldzame auto-immuunziekten met verschillende prognoses. Karakteristiek zijn de proximale spierzwakte, infiltraten van ontstekingscellen in spierbiopten en de aanwezigheid van myositisspecifieke of myositisgeassocieerde auto-antistoffen. De meest gebruikelijke onderverdeling van IIM is die in polymyositis, dermatomyositis, myositis in combinatie met andere bindweefselaandoeningen (*connective tissue disease*) alsmede sporadische inclusion body myositis (sIBM). Myositis komt ook voor bij kinderen bij wie de juveniele dermatomyositis (JDM) de meest voorkomende vorm is. Een indeling van myositis zou ook gemaakt kunnen worden op basis van auto-antistoffen die samenhangen met uitgesproken klinische fenotypen.¹

Ondanks het feit dat glucocorticoïden en andere immunosuppressiva kunnen worden gebruikt bij de behandeling van myositis, blijven de resultaten variabel en vaak teleurstellend. Incidenteel overlijden er patiënten aan myositis en/of (behandelings) complicaties en blijven overlevenden vaak beperkingen houden.²

Tot op de dag van vandaag is de informatie over voorspellende merkmstoffen - die zouden kunnen bijdragen aan het nemen van beslissingen over de behandeling - beperkt. Eveneens is, gezien de beperkte effectiviteit van beschikbare medicatie, ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden duidelijk nodig. Tot op heden zijn de mogelijkheden voor klinische trials beperkt als gevolg van de zeldzaamheid van de ziekte en het gebrek aan gevalideerde uitkomstmaten. Bovendien is het nodig de ziekteveroorzakende mechanismen die ten grondslag liggen aan myositis verder op te helderen om de ontwikkeling van nieuwe therapieën mogelijk te maken.



Histopathologie

Het scala aan klinische en histopathologische kenmerken wekt de suggestie dat er verschillende ziektemechanismen ten grondslag liggen aan de verschillende subgroepen van myositis. Er zijn ten minste vier belangrijke histopathologische kenmerken. Eén ervan wordt gekenmerkt door ontstekingscelinfiltraten in het bindweefselomhulsel van de spierbundels, bestaande uit CD8+ en CD4+T-lymfocyten (beide positief voor CD3+), macrofagen en dendritische cellen, wat erop duidt dat de spiervezels het doelwit zijn van de immunoreactie. Dit wordt gezien bij een zeer zeldzame vorm van polymyositis en sIBM. Het andere histopathologische fenotype wordt gekenmerkt door ontstekingscelinfiltraten rond de bloedvaten voornamelijk bestaande uit CD4+ T-cellen, macrofagen en dendritische cellen (en soms B-cellen), wat suggereert dat de bloedvaten het doelwit zijn van de immunoreactie. Dit laatste fenotype wordt vaak in verband gebracht met de huiduitslag die typerend is voor dermatomyositis maar kan ook worden gezien bij patiënten zonder de huiduitslag (niet-specifieke myositis). sIBM wordt verder gekenmerkt door de zogenaamde gerande vacuolen en insluitingen. Aangezien sIBM niet op steroïden reageert, wordt ervan uitgegaan dat hier een ander ziektemechanisme een rol speelt. Een ander kenmerk is dat van afstervend spierweefsel waarbij ontstekingsinfiltraten ontbreken er vaak een verband met kanker en soms met statinegebruik wordt gezien. Dit type myositis heet necrotiserende auto-immuunmyopathie.

Er kan geconcludeerd worden dat de klinische en histopathologische kenmerken kunnen verschillen maar ook overlappen. Dit suggereert dat sommige pathogene mechanismen verschillend zijn in de verschillende vormen van myositis, terwijl andere mechanismen hetzelfde zijn bij verschillende vormen van myositis.

Auto-antistoffen

Conventionele klinische technieken waaronder spierkrachttests, CK-waarden en EMG's zijn niet betrouwbaar genoeg om IIM's van andere spierziekten te onderscheiden. Zelfs het beoordelen van spierbiopten is als methode niet gevoelig en specifiek genoeg om het onderscheid te maken.³ Hier zouden auto-antistoffen een uitkomst kunnen bieden.

Auto-antistoffen kunnen worden aangetoond bij circa 80% van de DM en PM-patiënten. Sommige auto-antistoffen, de zogenaamde myositisspecifieke auto-antistoffen (MSA's), worden nagenoeg alleen gevonden bij myositispatiënten. Andere auto-antistoffen, de zogenaamde myositis aanverwante auto-antistoffen (MAA's) worden ook gevonden bij andere auto-immuunziekten. Voorbeelden hiervan zijn anti-U1-hnRNP, anti-PM/Scl of anti-Ro.⁴

Ondanks het feit dat 50% van de IIM-patiënten deze auto-antistoffen heeft (MSA's of MAA's), blijkt dat in het serum van 70% van de patiënten antistoffen worden gevonden die zich binden aan menselijke spiercellen, wat zou betekenen dat minimaal 20% nog ongeïdentificeerde auto-antistoffen heeft.⁵ Studies met kleine cohorten vermelden een aantal vermeende MSA's, maar de meeste daarvan moeten nog gevalideerd worden in studies met grotere cohorten, of ze moeten in verband worden gebracht met andere risicofactoren zoals genetische factoren.

Interessant is dat MSA's vaak geassocieerd worden met specifieke klinische fenotypen.

De meest voorkomende MSA's zijn de anti-tRNA synthetase antistoffen waarvan anti-histidyl tRNA synthetase (anti-Jo-1) het meeste voorkomt, namelijk bij 20 tot 30% van de myositispatiënten. Deze MSA's zijn in verband gebracht met het anti-synthetasesyndroom dat klinisch tot uiting kan komen als: myositis, ILD (Interstitial Lung Disease), artritis, het fenomeen van Raynaud en huiduitslag aan de handen (de zogenaamde 'mechanic hands').^{6,7}

Anti-Mi-2-antistoffen worden geassocieerd met de typische DM-huiduitslag, heliotroop exantheem (paarsblauwe zwelling van de oogleden) en Gottron papels. Anti-SRP-antistoffen worden in verband gebracht met de necrotiserende auto-immuunmyopathie die bij sommige patiënten behoorlijk ongevoelig lijkt voor therapie.^{8,9}

De aanwezigheid van auto-antistoffen bij myositis biedt tot op heden het meest onweerlegbare bewijs dat een afwijkende, zich aanpassende immuniteit een rol speelt bij IMM, alhoewel de specifieke antigenen die het doelwit vormen voor de immunoreacties nog steeds onbekend zijn. Een kenmerk van de auto-antistofreactie bij myositis is dat het zich over het algemeen beperkt tot een enkel antigendoelwit per individuele patiënt.¹⁰ Kruisreacties met kanker-neo-antigenen zouden kunnen verklaren hoe een spier een bijkomstig doelwit van een immuunaanval wordt bij met kankergeassocieerde myositis. Er komen steeds meer gegevens die de indruk versterken dat anti-histidyl tRNA synthetase-antistoffen een rol spelen in de ziektemechanismen. Anti-Jo-1-antistoffen kunnen al jaren eerder aanwezig zijn voordat de eerste klinische symptomen tot uiting komen.¹¹⁻¹³ Een onderverdeling van patiënten op basis van auto-antistofprofielen zou de nieuwe weg voorwaarts kunnen zijn naar een beter begrip van variatiepatronen in IMM's en hun ziektemechanismen. De rol van auto-antistoffen in het ontstaan van de IMM's en hun nut als een voorspellende merkstof moet echter nog worden bepaald.

Risicofactoren zoals genetische aanleg en omgeving

Evenals bij andere auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis is het waarschijnlijk dat genen en omgevingsfactoren bijdragen aan de kans om myositis te ontwikkelen. Van de omgevingsfactoren is van UV-licht het best bewezen dat het van invloed is op het ontwikkelen van een IIM. Er is een verband ontdekt tussen het voorkomen van DM, met name de groep met anti-Mi-2 auto-antistoffen en de blootstelling aan UV-licht.¹⁴ Er zijn ook casusbeschrijvingen die wijzen op een verband met virale en parasitaire infecties, alhoewel uitgebreide epidemiologische studies die deze bevindingen onderbouwen, ontbreken.



Meer studies zijn gericht op het onderzoeken van genetische risicofactoren en tonen aan dat er een relatie is tussen MHC en myositis. MHC staat voor een groep moleculen die zich op het celoppervlak bevinden en interacties van witte bloedlichaampjes (leukocyten) mediëren met andere witte bloedlichaampjes of lichaamscellen. HLA-DRB1*0301 en DQA1*0501 zijn belangrijke risicofactoren voor het ontwikkelen van zowel DM als PM.¹⁵ Interessant is dat bij kinderen de genetische/serologische koppelingen even sterk zijn, maar het relatieve voorkomen van auto-antistoffen anders is en bepaalde klinische kenmerken méér voorkomen (bijvoorbeeld het vormen van kalkneerslagen). Deze kunnen op hun beurt weer in verband worden gebracht met specifieke antistoffen.¹⁷

Deze verzameling van gegevens wekt de indruk dat moleculaire ziektemechanismen kunnen verschillen per myositis-subgroep en dat genotypering/serotypering een homogene indeling van patiënten in types myositis mogelijk maakt. Deze indelingen zijn belangrijk voor onderzoek naar eiwitsynthese en stofwisseling en voor toekomstige klinische studies die gebruikmaken van doelgerichte therapieën. Bovendien zouden geno- en serotypering en eiwitsynthesegerelateerde studies nieuwe prognostische markers voor de diagnosestelling kunnen opleveren.

Bronnen

- ¹ Hengstman et al., J Neurol, 2002;249(1):69-75.
- ² Bronner et al., Ann Rheum Dis 2006;65:1456-1461.
- ³ Targoff et al., Curr Opin Rheumatol, 1997: 9(6):527-535.
- ⁴ Hengstman et al., Curr Opin Rheumatol, 2004;16 (6):692-699.
- ⁵ Stuhlmuller et al., Arthritis Rheum 1996;39(11):1860-1868.
- ⁶ Targoff, Curr Opin Rheum, 2000;12(6):475-481.
- ⁷ Marie et al., Arthritis Rheum, 2002;47(6):614-622.
- ⁸ Miller et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002;73(4):420-428.
- ⁹ Kao et al., Arthritis Rheum, 2004;50(1):209-215.
- ¹⁰ Casciola-Rosen et al, Exp Med, 2005;201(4):591-601.
- ¹¹ Miller et al., Natl Acad Sci USA, 1990;87(24):9933-9937.
- ¹² Eloranta et al., Arthritis Rheum, 2007;56(9):3112-3124.
- ¹³ Krystofkova et al., Ann Rheum Dis, 2009;68(6):836-843.
- ¹⁴ Hengstman et al., Ann Rheum Dis. 2000;59(2):141-2.
- ¹⁵ Shamim et al, Arthritis Rheum 2002;46(7):1885-1893.
- ¹⁶ Chinoy et al., Arthritis Res Ther, 2006;8(1):R13.
- ¹⁷ Wedderburn et al., Rheumatology (Oxford), 2007;46(12):1786-1791.

Specifieke doelen (van MyoNet)

- Het implementeren van het gebruik van een myositisregister (EUROMYOSITIS) dat gevormd wordt rondom een nieuw, elektronisch, *webbased format*. Dit register moet het mogelijk maken klinische en laboratoriumgegevens van patiënten die over langere tijd gevolgd worden te verzamelen, in een gestandaardiseerde vorm, daarbij gebruik makend van uitkomstmaten die zijn gevalideerd en aangeraden door internationale myositisexperts binnen de *International Myositis Assessment and Clinical Studies (IMACS)*.
- Het ontwikkelen van patiëntbeheerde elektronische formulieren om zo data te verzamelen voor EUROMYOSITIS.
- Het implementeren van het gebruik van dit elektronische systeem in de klinische praktijk door myositis kenniscentra.
- Het verzamelen van klinische gegevens van minimaal 1350 Europese myositispatiënten die over langere tijd gevolgd zijn.
- Het creëren van een databank met genetische data van een zogenaamde *Genome Wide Association Analysis (GWAS)* en serologische gegevens van minimaal 1350 Europese myositispatiënten en deze te koppelen aan de klinische databank.
- Het definiëren van auto-antistofprofielen met betrekking tot boven vermelde MSA's en MAA's en het identificeren van nieuwe auto-antistoffen.
- Het identificeren van diagnostische en prognostische biomerkstoffen uit de gegevens van de databank en het register door het integreren en analyseren van klinische data met genetische en serologische data.
- Het gebruiken van het netwerk en myositisregister om nieuwe klinische studies te faciliteren.
- Het creëren van een platform voor functionele cellulaire en moleculaire studies.
- Het faciliteren van trainingen voor jonge, klinische wetenschappers binnen het onderzoeksveld.

Activiteiten

In detail zijn de voorgestelde activiteiten en kerndoelstellingen van MyoNet:

- de laatste hand leggen aan het elektronische myositisregister;
- het implementeren van het elektronische myositisregister binnen de myositisonderzoekscentra (kenniscentra) binnen Europa;
- een website voor het *European Myositis Consortium*;



- verzamelen van nog eens ten minste vijfhonderd patiënten met klinische, over langere tijd verzamelde data, serum en DNA-monsters;
- DNA-afname en GWAS-analyse van nog eens vijfhonderd gevallen;
- serotypering van deze vijfhonderd gevallen en overgebleven driehonderd gevallen;
- een databank met serologische en genetische gegevens;
- het combineren van de klinische analyses met genetische en antistofprofielen.

Mijlpaal één jaar

- Een website voor MyoNet.
- De laatste hand leggen aan het elektronische myositisregister (EUROMYOSITIS).
- Het implementeren van het elektronische myositisregister binnen de myositisonderzoekscentra.
- Invoeren van gegevens van de eerste 850 patiënten in het elektronische *Europese Myositis Register* en de start van het langdurig volgen van deze patiënten.

Mijlpaal twee jaar

- Continuering van het op lange termijn verzamelen van gegevens en serum van de eerste 850 patiënten.
- Verzamelen van ten minste vijfhonderd extra patiënten met klinische gegevens, serum en DNA-monsters.

Mijlpaal drie jaar

- Continuering van het verzamelen van langetermijngegevens en serum van 1350 patiënten.
- GWAS-analyse van de toegevoegde vijfhonderd gevallen.
- Serotypering van deze vijfhonderd gevallen.
- Het maken van een databank met serologische en genetische data.

Mijlpaal vier jaar

- Continuering van het verzamelen van lange-termijn gegevens en serum van 1350 myositispatiënten.
- Analyses van klinische data in combinatie met genetische en antistofprofielen.

Mijlpaal vijf jaar

- Klinische analyses met genetische en antistofprofielen.
- Het identificeren van prognostische biomerkstoffen.
- Voorbereiden van het manuscript.

Bovendien zal MyoNet jaarlijks met de stuurgroep bijeenkomen en wetenschappelijke workshops organiseren. Daarbij zal MyoNet minimaal één zomerschoolcursus over spierontstekingen organiseren voor promovendi, postdocs en artsen.

De expertise bij MyoNet

De expertise bij MyoNet bestrijkt de volgende onderzoeksgebieden:

- alle klinische groepen die expertise zullen verschaffen op het gebied van de klinische geneeskunde;
- klinische en laboratoriumgegevens: van de IMACS uitkomstmaten, het myositisregister en spierbioptanalyses;
- serologie: serotypering en testen voor nieuwe auto-antistoffen en het ontwikkelen van nieuwe technologie voor auto-antistoffentests;
- genen: DNA-monsters en afname, HLA-typering en in kaart brengen van genen en genescan volgens GWAS;
- eiwitsynthese en stofwisseling: identificeren van potentiële biomarkers op gebied van eiwitsynthese en celmetabolisme;
- bio-informatica: integreren van de klinische databank met de genetische en antistoffendatabanken. Analyseren en identificeren van nieuwe subgroepen van myositispatiënten op basis van genetische, serologische en spierbioptkenmerken en ziektebeloop. Identificeren van prognostische biomerkstoffen;
- epidemiologie: omgevingsrisicofactoren en genetische omgevingsinteractie. Expertise en faciliteiten, statistici, epidemiologen en computerprogramma's inbegrepen.

MyoNet heet nieuwe deelnemers met interesse in het begrijpen van het ontstaan van myositis welkom.

Financiering

Zie myonet.eu/about-us/funding-eumyonet.

MyoNet stuurgroep

Zie myonet.eu/about-us/steering-committee.

Voor de meest recente informatie, zie de websites van MyoNet (voorheen EuMyoNet):

<http://myonet.eu/> en www.esf.org/eumyonet