

Mechanismen van immunologische selectie van GPI-deficiënte hematopoietische stamcellen bij paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

Gepubliceerd: 12-03-2007 Laatste bijgewerkt: 14-05-2024

Het bestuderen van de rol van GPI-deficiëntie in de susceptibiliteit van hematopoietische stamcellen voor lysis door cytotoxische T-lymfocyten (CTL) en Natural Killer (NK) in de pathogenese van PNH.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hemolyses en aanverwante aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON30207

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PPNH06

Aandoening

- Hemolyses en aanverwante aandoeningen

Synoniemen aandoening

Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Pathogenese, PNH

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

de in vitro gevoeligheid van hematopoietische stamcellen van PNH en aplastische anemie patiënten met een kloon van bloedcellen met deficiënte expressie van GPI-verankerde eiwitten voor cytotoxische lysis.

Secundaire uitkomstmaten

De aanwezigheid van autoreactieve T cel, Nk cel en NKT celpopulaties in het bloed van patiënten met PNH of aplastische anemie patiënten met een kloon van bloedcellen met deficiënte expressie van GPI-verankerde eiwitten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) wordt gekenmerkt door een verworven mutatie in het X-gebonden PIG-A gen in de hematopoietische stamcel. Dit leidt tot een kloon van bloedcellen met deze mutatie. Het PIG-A gen is essentieel voor de expressie van glycosyl phosphatidyl inositol (GPI) verankerde eiwitten op de celmembraan, zoals de complement inhibitoren CD55 en CD59. Afwezige expressie van CD55 en CD59 op erythrocyten leidt tot hemolyse bij complement activatie, en de daarmee geassocieerde symptomen zoals ernstige anemie, hemoglobinurie, buikpijn, dysfagie en erectiele dysfunctie. Daarnaast hebben patiënten een verhoogde kans op trombose en vaak een zekere mate van beenmergfalen. Symptomen van PNH treden pas op als de kloon een zekere grootte bereikt heeft. Het is niet bekend waardoor een PNH kloon expandeert. PNH is sterk geassocieerd met aplastische anemie (AA), wat gezien wordt als een auto-immuunziekte gericht tegen het beenmerg. Een significant gedeelte van de

AA patiënten heeft een subklinische PNH kloon en PNH ontwikkelt zich vaak in het beloop van AA. Auto-immuun gemedieerd beenmergfalen is dus waarschijnlijk ook betrokken bij de pathogenese van PNH. GPI deficiënte hematopoietische stamcellen zouden mogelijk een groeivoordeel kunnen hebben ten opzichte van normale stamcellen, doordat zij ontsnappen aan een auto-immuun respons gericht tegen het beenmerg. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het expanderen van een PNH kloon.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van de rol van GPI-deficiëntie in de susceptibiliteit van hematopoietische stamcellen voor lysis door cytotoxische T lymfocyten (CTL) en Natural Killer (NK) in de pathogenese van PNH.

Onderzoeksopzet

We bestuderen in vitro differentiële susceptibiliteit van GPI-positieve en GPI-negatieve cellen voor lysis door hoog-affiene cytotoxische T lymfocyten die antigenen op hematopoietische stamcellen herkennen. Dit zal worden onderzocht in cytotoxiciteitsassays gebruik makende van cellijnen en hematopoietische stamcellen van PNH en AA patiënten als target cells. Om de rol van individuele GPI verankerde eiwitten te verduidelijken zullen verschillende GPI verankerde eiwitten met antistoffen geblokkeerd worden in deze cytotoxiciteitsassays. Daarnaast zullen we potentieel autoreactieve T cel, natural killer (NK) cel en natural killer T (NKT) cel populaties in het bloed van PNH en AA patiënten karakteriseren met flow cytometrie. Potentieel autoreactieve T, NK en NKT celpopulaties zullen worden geëxpandeerd en functioneel getest worden op proliferatiecapaciteit, cytokineproductie en op cytolytische activiteit gericht op GPI positieve en negatieve hematopoietische stamcellen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van een beenmergaspiratie zijn bloedingen en infectie maar treden slechts zelden op. Het risico van een venapunctie is een hematoom, infectie of bloeding ter plaatse.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 10

6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 10
6525 GA
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)

PNH patiënten

Patiënten met aplastische anemie met een kloon van bloedcellen met deficiënte expressie van GPI-verankerde eiwitten

Leeftijd 18 jaar en ouder

Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wilsonbekwaamheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-02-2007

Aantal proefpersonen: 30

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

CCMO

ID

NL15625.091.06