

Dynamiek van leukocytenpopulaties in gezondheid en ziekte: in vivo labelling van delende leukocyten met gedeutereerd water

Gepubliceerd: 29-09-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Doel van deze studie is om te bepalen wat de turnover parameters zijn van diverse leukocytenpopulaties in gezondheid (jonge volwassenen, zestigplussers) en deze te vergelijken met diverse situaties die het immuunsysteem verstoren (HIV-1 infectie,...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33432

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dynamiek van leukocyten in gezondheid en ziekte

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

lymfopenie; afweercelverlies

Aandoening

lymfopenie ten gevolge van stamceltransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMW ,LSBR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: (cel)populatiedynamica, leukocyten, stabiele isotoop-labelling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De voornaamste parameter van de studie is de hoeveelheid deuterium (label) die verschillende leukocytenpopulaties per tijdstip door deling in hun DNA hebben geïncorporeerd. Hiertoe zullen zowel tijdens de periode waarin deelnemers $2H_2O$ drinken (uplabelling fase) als tijdens de periode na stoppen met $2H_2O$ inname (delabelling fase) bloedmonsters worden afgenomen. Datapunten verkregen tijdens uplabelling en delabelling fases kunnen middels mathematische modellen die de dynamiek van leukocytenpopulaties beschrijven worden geïnterpreteerd.

Secundaire uitkomstmaten

Met het materiaal zullen verschillende immunologische tests worden uitgevoerd in vitro, waaronder bepaling van bloed- of plasmawaarden en analyse van celfenotypen en cel aantallen binnen subpopulaties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen decennia is onze kennis van het immuunsysteem sterk verbeterd. Desondanks bestaat er nog veel onduidelijkheid over hoe lang de belangrijkste cellen van het immuunsysteem leven, hoe snel ze delen en hoe snel ze

geproduceerd worden in de thymus en het beenmerg, onder normale, gezonde, omstandigheden. Tegelijkertijd probeert men te begrijpen wat er met de dynamiek van leukocyten gebeurt in situaties waarin het immuunsysteem is verstoord, zoals in HIV-1 infectie of na een hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT). Het spreekt voor zich dat we - voordat we kunnen begrijpen hoe de leukocytdynamiek verstoord raakt tijdens ziektes - eerst beter inzicht moeten krijgen in de leukocytdynamiek onder gezonde omstandigheden. Dankzij een combinatie van de recentelijk ontwikkelde stabiele isotoop-labellingstechniek en mathematische modellering is het nu mogelijk om in vivo, onder fysiologische omstandigheden, de dynamiek van leukocyten te bestuderen.

Doel van het onderzoek

Doel van deze studie is om te bepalen wat de turnover parameters zijn van diverse leukocytenpopulaties in gezondheid (jonge volwassenen, zestigplussers) en deze te vergelijken met diverse situaties die het immuunsysteem verstoren (HIV-1 infectie, HSCT, thymectomie). Kennis van deze basale parameters is van essentieel belang om inzicht te krijgen i) hoe HIV-1 infectie de dynamiek van leukocyten beïnvloedt, ii) hoe het immuunsysteem zich herstelt in HSCT-patiënten, iii) hoe groot de bijdrage van de thymus is in het behoud van T cellen, en iv) hoe veroudering de dynamiek van diverse leukocytenpopulaties beïnvloedt. Verbetering van ons inzicht in de dynamiek van het immuunsysteem in diverse ziektebeelden zal hopelijk tevens leiden tot betere perspectieven op de ontwikkeling of verbetering van therapeutische interventies.

Onderzoeksopzet

De studie betreft een open observationeel onderzoek, bestaande uit de tijdelijke consumptie van stabiele isotoop-gelabeld (gedeuteerd, of zwaar) water ($2\text{H}_2\text{O}$), en prospectieve bloedafnames en urineafnames voor laboratoriumonderzoek. Bloedafnames vinden maximaal 7 maal plaats in de periode dat zwaar water wordt gedronken (oplabelling fase) en maximaal 8 maal in de periode daarna (delabelling fase). Verscheidene celpopulaties zullen uit de bloedmonsters worden gesorteerd, waarna in het DNA uit deze populaties de deuteriumverrijking kan worden gekwantificeerd met behulp van een combinatie van gaschromatografie en massaspectrometrie (GC-MS). Frequentie afname van urinemonsters maakt het mogelijk om per tijdstip te corrigeren voor de inname van label door een individu.

Inschatting van belasting en risico

De lichamelijke belasting voor deelnemers aan deze studie is zeer beperkt. Inname van kleine hoeveelheden $2\text{H}_2\text{O}$ zoals beschreven in deze studie is niet schadelijk voor de gezondheid en kan dagelijks thuis worden ingenomen. Alleen de initiële bolus $2\text{H}_2\text{O}$ van 10ml per kg lichaamsgewicht, die in kleine beetjes gegeven wordt op de dagbehandeling, kan mogelijk tot enige duizeligheid en/of

misselijkheid leiden. Bloedafnames van 50 ml per afname vinden maximaal 7 maal plaats tijdens de periode dat 2H₂O wordt ingenomen en nog 7 maal in de periode nadat gestopt is met het drinken van 2H₂O. Eventueel volgt ten minste een jaar na stoppen met 2H₂O nog een vijftiende bloedafname. Bloednames kunnen incidenteel leiden tot subcutane hematoomvorming. Het totaal aantal bloedafnames binnen de beoogde periode valt binnen de norm die aangehouden wordt door de Sanquin Bloedbank. De deelnemers zullen in totaal dus 14 à 15 maal naar het UMC Utrecht moeten komen en zullen hier tijd voor vrij moeten maken, wat voor matige persoonlijke belasting kan zorgen. Waar mogelijk zullen we deze belasting zoveel mogelijk beperken door deze afspraken te laten samenvallen met controle-afspraken (HSCT patiënten, HIV-1-geïnfecteerden) en door de bloedafnames (met uitzondering van de eerste) voor de gezonde zestigplussers te laten plaats vinden in het seniorenwooncentrum.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
Nederland

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)

- a. gezond, 20-30 jaar oud, HIV-negatief bevestigd met een HIV-test
- b. gezond, 60 jaar en ouder, HIV-negatief bevestigd met een HIV-test
- c. gezond, 18+, complete thymus verwijderd op jonge leeftijd vanwege hartoperatie
- d. stamceltransplantatiepatiënt, 18+, voor een lymfoom behandeld met een autologe stamceltransplantatie, HIV-negatief bevestigd met een HIV-test
- e. 18+, HIV-1-geïnfecteerd, onbehandeld voor aanvang van, en gedurende de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers zal gevraagd worden een vragenlijst te beantwoorden die ons informeert over hun gezondheid. Exclusie criteria per groep zijn:

- a. (i) hart- en/of nierproblemen, (ii) immunologische stoornis (iii) diabetes, (iv) bloedtransfusie ondergaan in de laatste 6 maanden, (v) hormoontherapie ontvangen in de laatste 6 maanden (vi) transplantatie ondergaan, (vii) gevaccineerd in de laatste 4 weken, (viii) infectie en/of koorts in de laatste 4 weken, (ix) operatie ondergaan in de laatste 4 weken, (x) hevige allergie, (xi) voor vrouwen: zwangerschap of kinderwens in het komende jaar, (xii) overmatige alcoholconsumptie en/of drugsgebruik.
- b. (i) hart- en/of nierproblemen, (ii) immunologische stoornis (iii) diabetes, (iv) bloedtransfusie ondergaan in de laatste 6 maanden, (v) hormoontherapie ontvangen in de laatste 6 maanden (vi) transplantatie ondergaan, (vii) gevaccineerd in de laatste 4 weken, (viii) infectie en/of koorts in de laatste 4 weken, (ix) operatie ondergaan in de laatste 4 weken, (x) hevige allergie, (xi) overmatige alcoholconsumptie en/of drugsgebruik..
- c. (i) huidige hart- en/of nierproblemen, (ii) diabetes, (iii) bloedtransfusie ondergaan in de laatste 6 maanden, (iv) hormoontherapie ontvangen in de laatste 6 maanden (v) transplantatie ondergaan, (vi) gevaccineerd in de laatste 4 weken, (vii) infectie en/of koorts in de laatste 4 weken, (viii) operatie ondergaan in de laatste 4 weken, (ix) hevige allergie, (x) voor vrouwen: zwangerschap of kinderwens in het komende jaar (xi) overmatige alcoholconsumptie en/of drugsgebruik.
- d. (i) transplantatie-gerelateerde complicaties, (ii) ernstige infecties, (iii) hart- en/of nierproblemen, (iv) diabetes, (v) hormoontherapie ontvangen in de laatste 6 maanden, (vi) gevaccineerd in de laatste 4 weken, (vii) hevige allergie, (viii) voor vrouwen: kinderwens in het komende jaar, (ix) overmatige alcoholconsumptie en/of drugsgebruik.
- e. (i) behandeling met antiretrovirale therapie in het verleden of verwachte behandeling in het komende jaar, (ii) hart- en/of nierproblemen, (iii) diabetes, (iv) bloedtransfusie ondergaan in de laatste 6 maanden, (v) hormoontherapie ontvangen in de laatste 6 maanden, (vi) transplantatie ondergaan, (vii) gevaccineerd in de laatste 4 weken, (viii) operatie ondergaan

in de laatste 4 weken, (ix) hevige allergie, (x) voor vrouwen: zwangerschap of kinderwens in het komende jaar, (xi) overmatige alcoholconsumptie en/of drugsgebruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 60

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 29-09-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

NL28972.041.09