

Gerichte versterking van de lichaamseigen antitumor respons bij huidkanker, een innovatief therapeutisch concept

Gepubliceerd: 04-12-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het huidige project heeft tot doel om deze strategie preklinisch te onderzoeken op effectiviteit en mogelijke klinische toepasbaarheid bij patiënten met melanoom. Op basis van de uitkomsten van het project kan dan mogelijk in de toekomst het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36999

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIO, Melanoma Immunotherapy Optimization

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom, T-cell therapie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunotherapie, melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

in vitro en in vivo analyse van de effectiviteit van adoptieve therapie met TILs versterking.

Primaire uitkomst maat: percentage versterking van de immuunrespons van autologe T-cellen uitgerust met scFv:TRAIL gericht tegen meloom tumorcellen.

Dit zal worden bepaald middels in vitro evaluatie van de mate van apoptose inductie en verlies van cell viabiliteit in autologe melanoom tumorcellen verkegen van patienten. Voor de in vivo experimenten geldt het percentage toename in behandelingseffectviteit in een melanoom xenotransplantatie naakte muismodel en autologe patient-verkregen immuuncellen. Daarbij is de uitkomst maat tumorgrootte (gemeten middels caliper)

Secundaire uitkomstmaten

In vitro: T-cel proliferatie (CSFE fluorescentie labelling), T-cel co-stimulatie (meting van cytokine productie), T-cel fenotype (TIM-3/PD-1 marker). In vivo: aantal tumor-infiltrated lymphocytes, fenotypering T-cellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uit tumorimmunologisch onderzoek is bekend dat bepaalde lymfocyten van de patiënt de tumor kunnen infiltreren. Dergelijke Tumor Infiltrerende Lymfocyten (TILs) worden kennelijk door de tumor aangetrokken en bezitten mogelijk activiteit gericht tegen tumorcellen. Klaarblijkelijk zijn deze TILs in het

geval van kanker er niet in geslaagd de kankercellen in voldoende mate te elimineren. Uit recent onderzoek is gebleken dat patiënten met relatief veel TILs wel een betere prognose hebben.

Er zijn dan ook veel pogingen gedaan om deze TILs therapeutisch in te zetten bij de behandeling van tumoren, met name bij het melanoom. Hiertoe worden TILs eerst uit de tumor geïsoleerd en buiten het lichaam geactiveerd met verschillende activatie protocollen. Hierna worden de geactiveerde TILs weer teruggespoten in de patiënt. Uit een recente klinische trial bleek dat een dergelijke strategie bij ~20% van de patiënten een volledige regressie van vergevorderd melanoom veroorzaakte. Dit zijn zeer veelbelovende resultaten, waarbij patiënten op het moment van publicatie van het onderzoek al tussen de 3 en 7 jaar genezen waren. Ondanks de 20% genezing na TIL behandeling, blijft het merendeel van de patiënten niet te genezen met de huidige TIL strategieën.

In het huidige project wordt een therapie ontwikkeld met de bedoeling om de effectiviteit van adoptieve therapie met TILs te versterken. Onze aanpak bestaat eruit dat we een extra effector op de T-cel laden, waardoor de antitumor activiteit van deze T-cel sterk wordt verhoogd. De extra effector die hiervoor wordt ingezet is TRAIL, een eiwit met sterke antitumor activiteit en minimale/geen activiteit tegen normale cellen. Door aan TRAIL een zogeheten antilichaam fragment te koppelen, dat uitgekozen is omdat het heel sterk aan T-cellen bindt, wordt de T-cel als het ware behangen met TRAIL. Vervolgens kan de T-cel tumorcellen ook via TRAIL destrueren. Ons voorwerk toont aan dat dit de effectiviteit van antitumor T-cel activiteit zeer sterk verhoogd (>500 keer).

Doel van het onderzoek

Het huidige project heeft tot doel om deze strategie preklinisch te onderzoeken op effectiviteit en mogelijke klinische toepasbaarheid bij patiënten met melanoom. Op basis van de uitkomsten van het project kan dan mogelijk in de toekomst het selectief opladen van T-cellen met TRAIL in de kliniek worden toegepast om de effectiviteit van TIL therapie in melanoom patiënten te verhogen.

Onderzoeksopzet

In het huidige project wordt onderzocht of een door ons ontwikkelde innovatieve strategie de antimelanoom activiteit van het afweersysteem kan versterken. In het kort bestaat deze strategie uit het selectief opladen van cellen van het afweersysteem met een eiwit dat dodelijk is voor tumorcellen, maar niet voor normale cellen. Deze opgeladen afweercellen blijken in verschillende laboratoriummodellen zeer goed in staat om melanoomcellen te doden. In het hier voorgestelde project zal onderzocht worden of een dergelijk sterk antikanker effect ook optreedt tegen melanoomcellen die direct uit een patiënt geïsoleerd

zijn. Hiertoe zal restmateriaal van uitgenomen tumoren van melanoompatiënten worden gebruikt. In het laboratorium zullen de opgeladen immuuncellen worden getest op verschillende kankercellijnen en op primair tumormateriaal van patiënten. Uit patiëntbloed zullen afweercellen geïsoleerd worden, die hierna worden onderzocht in combinatie met het tumormateriaal dat van dezelfde patiënt tijdens de operatie is verzameld. Daarnaast zal een deel van de uit de tumor verkregen melanoomcellen gebruikt worden om in muizen een tumor te laten groeien. Vervolgens zal de antimelanoom activiteit van de nieuwe therapeutische strategie in dit diermodel worden onderzocht. De uitkomst van dit onderzoek zal zeer belangrijke informatie verschaffen over de mogelijke toepasbaarheid van deze strategie in patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de operatie wordt tumormateriaal verwijderd. Na het opsturen van tumormateriaal t.b.v. de pathologie wordt de rest van het tumormateriaal normaalgesproken weggegooid. Dit restmateriaal zal nu voor onderzoek worden gebruikt. Gezien het feit dat dit tumorweefsel bij de operatie standaard wordt verwijderd, brengt dit geen extra risico's of ongemakken voor de patiënt mee.

Aan de afname van 4 buisjes bloed (40 ml/patient) tijdens de operatie zijn geen voorzienbare risico's verbonden, behoudens pijn in de elleboog en hematoom op de punctieplaats.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 BA11
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 BA11
Groningen 9700 RB
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)

patienten met een primair melanoom of gemetastaseerd melanoom die een operatie moeten ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen exclusie criteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-04-2013
Aantal proefpersonen: 100
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-12-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
EudraCT	EUCTR2012-000507-33-NL
CCMO	NL40625.042.12