

T cel gemedieerde immuniteit gericht tegen polyomavirus BK

Gepubliceerd: 15-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het verhelderen van de kwalitatieve en kwantitatieve BKV-specifieke T cel responsie en de rol van T cellen in het onder controle houden van BKV.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37893

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet van toepassing

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

BK virus-geassocieerde nefropathie / BK virus-geassocieerde nierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nierstichting Nederland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BKV, polyomavirus BK, T cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantallen BKV-specifieke T cellen

Fenotypische karakteristieken van BKV-specifieke T cellen

Functionele karakteristieken van BKV-specifieke T cellen

Identificatie van nieuwe epitopen op- en in het BKV virion

Cytokines, chemokines en chemokinereceptoren in de urine

Secundaire uitkomstmaten

Ontwikkelen van nieuwe tetrameren door de identificatie van nieuwe BKV epitopen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transplantatiepatiënten worden behandeld met immuunsuppressieve medicatie om afstoting van het lichaamsvreemde transplantaat te voorkomen. De daarop volgende onderdrukking van het immuunsysteem leidt dan tot een toegenomen kans op infecties met allerlei micro-organismen, waaronder virussen.

Polyomavirus BK (BKV) is een dubbelstrengs DNA virus dat in 70-90% van de gezonde mensen in een latente toestand aanwezig is. Het virus veroorzaakt voor zover bekend geen problemen bij immunocompetente individuen. Echter, in immuungecompromiteerde patiënten, zoals in transplantatiepatiënten en in mindere mate ook in HIV patiënten is BKV een belangrijke veroorzaker van ernstige morbiditeit. In Niertransplantatiepatiënten veroorzaakt het in tot 7% van de patiënten een nefritis en is deze BKV-gerelateerde nefritis momenteel de belangrijkste oorzaak van falen en verlies van de transplantatienier. In stamceltransplantatiepatiënten kan BKV in tot wel 30% van de patiënten een ernstige haemorrhagische cystitis veroorzaken, een klinisch beeld dat leidt tot een significant verlenging van het verblijf in het ziekenhuis en zelfs tot een toegenomen mortaliteit.

Op dit moment bestaat de enige werkzame behandeling uit het verlagen van de immuunsuppressieve medicatie zodat het immuunsysteem van de gastheer een adequate respons kan ontwikkelen tegen het virus. Helaas leidt de reconstitutie van het immuunsysteem automatisch ook tot een verhoogde kans op afstoting van het transplantaat of tot graft-versus-host-disease in het geval van de stamceltransplantatiepatiënten. Daarom is het van groot belang dat er een therapie beschikbaar komt die specifiek gericht is tegen BKV.

T cellen, en meer specifiek CD8+ T cellen, spelen een belangrijke rol in de bescherming tegen virale infecties en ook in het onderdrukken van BKV. Momenteel is er weinig bekend over de BKV-specifieke T cel respons. Zulke kennis zou kunnen helpen in het ontwikkelen van nieuwe BKV-specifieke therapieën, zoals vaccinatie of de infusie van ex-vivo gekweekte BKV-specifieke T cellen, hetgeen ook al gebeurt in het geval van ernstige Epstein-Barr virus en cytomegalovirus infecties.

Doel van het onderzoek

Het verhelderen van de kwalitatieve en kwantitatieve BKV-specifieke T cel responsie en de rol van T cellen in het onder controle houden van BKV.

Onderzoekopzet

De studie zal een groep van 400 Niertransplantatiepatiënten, met of zonder BKV reactivatie bestuderen, die na informed consent in de studie zijn geïnccludeerd. De klinische behandeling van de geïnccludeerd patiënten zal volgens de normale protocollen verlopen en zal op geen enkele manier door deze studie beïnvloed worden.

Extra bloedmonsters zullen worden afgenomen ten tijde van de noodzakelijke afnames op poliklinische controles. De tijdstippen behelzen eenmalig voor transplantatie, gevolgd door eenmalig op de tijdstippen 3, 6, 9 en 12 maanden na transplantatie. In de jaren daarna wordt deze controlefrequentie verlaagd naar 1 keer per 2 jaar. Mocht er sprake zijn van actieve BKV infectie, gemeten via real-time PCR op het plasma, dan wordt de frequentie opgehoogd naar 1 keer per maand in het eerste jaar posttransplantatie en naar 1 keer per 3 maanden in het de andere jaren na transplantatie, totdat de PCR negatief is geworden, waarna teruggegaan zal worden naar het oorspronkelijke controleschema. De hoeveelheid bloed per afname omvat 45 ml voor de isolatie van de perifeer circulerende mononucleaire celfractie (waaronder lymfocyten), plus 4.5 ml voor serologische onderzoeken, 4.5 ml voor plasmatische onderzoeken en 4.5 voor virologische onderzoeken. Het bloedprikken behelst een standaard perifere venepunctie. De patiënten staan dus enkel meer bloed af dan normaal, maar worden niet vaker geprikt en hoeven niet vaker op het ziekenhuis te komen dan gebruikelijk voor deze patiënten.

Voor het meten van de aantallen T cellen zullen wij gebruik maken van fluorescerende antilichamen gericht tegen een veelheid aan verschillende celmarkers. Om de MHCI- en MHCII-beperkte T cel responsie te bestuderen zullen we gebruik maken van respectievelijk fluorescerende HLAI-BKV-peptide complexen en BKV-antigeen gepulste antigeen presenterende cellen. Verdere fenotypische analyse zal gebeuren middels het gebruik van fluorescerende antilichamen en flowcytometrie. Functionaliteit van de BKV-specifieke T cellen zal worden geanalyseerd door het bepalen van de verschillende cytokines, chemokines en effectormoleculen. Ten laatste zullen wij ook trachten nieuwe T cel epitopen op- en in het BKV virion te identificeren middels het gebruik van een daarvoor geschikte assay.

Op dezelfde tijdstippen worden ook urinemonsters verzameld en ingevroren. Op een later tijdstip zullen we hierin de verschillende cytokines en chemokines bestuderen.

Door deze technieken zijn we in staat om de verschillen tussen de T cel aantallen, fenotypes en epitopen over de tijd en het beloop van de infectie te bestuderen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen worden belast met het afstaan van meer bloedmonsters in aanvulling op de bloedmonsters die zullen worden afgenomen in het kader van de gebruikelijke klinische evaluatie. De momenten waarop dit extra bloed zal worden afgestaan zijn eenmalig voor transplantatie, gevolgd door eenmalig op 3, 6, 9 en 12 maanden in het eerste jaar na transplantatie. In de jaren daarop zal deze frequentie worden verlaagd naar 1 keer per 2 jaar. Wanneer het bloed reactivatie laat zien van het BK virus, zoals gemeten middels real-time Kwantitatieve PCR, dan zal deze frequentie verhoogd worden naar 1 keer per maand in het eerste jaar posttransplantatie en naar 1 keer per 3 maanden in de jaren daarna, totdat er geen tekenen meer zijn van lytische infectie, waarna de afnamefrequentie weer omlaag gaat naar de hierboven beschreven normale frequentie. Bloedafname vindt plaats zoals gebruikelijk middels een perifere veneuze afname. Op dezelfde tijdstippen zal er urine worden vergaard. Patiënten hoeven niet vaker te worden geprikt dan normaal, en ook hoeven zij niet vaker dan normaal naar het ziekenhuis te komen. De individuele patiënt zal geen direct voordeel van deze studie ervaren. Wij achten de risico's en de lasten die deze studie met zich brengt minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105AZ Amsterdam
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)

- De ontvanger van een transplantatienier, onder behandeling volgens de normale behandelprotocollen zoals de gelden voor deze patienten in het Academisch Medisch Centrum Amsterdam
- Leeftijd gelijk aan, of boven de achttien jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd onder de achttien jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-09-2012
Aantal proefpersonen:	400
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2012
Soort:	Eerste indiening
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	NL39356.018.12