

DC vaccinatie bij patienten met het Lynch syndroom of patienten met MSI positieve colorectale tumoren

Gepubliceerd: 21-01-2010 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het hoofddoel is het bepalen van de veiligheid en toepasbaarheid van dendritische cellen beladen met nieuwe peptide ontstaan door een frame-shift mutaties in de premaligne en maligne tumor cellen in patienten met colorectaal kanker welke positief is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39056

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DC vaccinatie bij patienten met Lynch syndroom

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

erfelijke darmkanker, Lynch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DC vaccinatie, immuno therapie, lynch syndroom, nieuwe peptide ontstaan door een frame-shift

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid van de DC vaccinaties bij patienten met MSI positieve tumoren in de darmen en bij personen die erfelijk belast zijn met darmkanker (lynch syndroom) zal bestudeerd worden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksuitkomst: zal zich voornamelijk richten op de detectie van specifieke T cellen in perifere bloed en in de vertraagd type overgevoelighedsreacties van de huid (DTH). De resultaten kunnen in belangrijke mate bijdragen aan onze kennis over de immuunrespons na DC-vaccinatie bij mensen met een erfelijke aanleg voor darmkanker, het Lynch Syndroom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dendritische cellen (DC), die een cruciale rol spelen bij de inductie van een cellulaire antitumor immuunrespons, worden thans toegepast in vaccinatie onderzoek bij patiënten met darmkanker en huidkanker (melanoom). DC vaccinatie is daarbij veilig gebleken met zeer geringe bijwerkingen. Er is een objectieve vermindering van ziekte vast gesteld en ook werd de inductie van een specifieke immuunrespons waargenomen, namelijk CD8+ cytotoxische T cel response, wat onderstreept dat deze therapie het vermogen heeft om te gaan worden ingezet bij de behandeling van kanker.

Een groep patiënten die mogelijk zeer geschikt is voor DC vaccinatie, zijn patiënten met erfelijke darmkanker als gevolg van een kiembaan mutatie in een van de DNA-mismatch-herstel (MMR) genen, het zogenaamde Lynch Syndroom. Een

drager van een mutatie in één van de MMR-genen (MLH1, MSH2, MSH6 of PMS2) heeft een tot 70% oplopend cumulatief risico op darmkanker. Deze darmkanker openbaart zich dus veel vaker en al op jonge leeftijd meestal rond het 45e jaar. Omdat bij deze patiënten de darmkanker binnen 2-3 jaar kan ontstaan uit een goedaardige tumor, een adenoom, ondergaan deze mensen 1x per 2 jaar een kijkonderzoek van de darm waarbij de adenomen worden verwijderd. Desondanks ontstaat bij sommige mensen toch darmkanker, net als bij mensen die nog niet weten dat ze MMR-mutatie drager zijn.

Het immuunsysteem lijkt bij Lynch Syndroom belangrijk te zijn, omdat zich in en rondom de darmkanker opvallend veel lymfocyten ophopen. Bij uitval van een van de MMR-genen ontstaan in het DNA van de tumor korte repeterende DNA sequenties met afwijkende lengte, de zogenaamde microsatelliet instabiliteit (MSI). Indien deze ontstaan in coderende DNA regio's wordt ter plekke de DNA functie vernietigd of veranderd, wat leidt tot productie van zogenaamde frameshift neopeptides. Aangevoerd is dat deze neopeptides zowel tumor specifiek als immunogeen zijn.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel is het bepalen van de veiligheid en toepasbaarheid van dendritische cellen beladen met nieuwe peptide ontstaan door een frame-shift mutaties in de premaligne en maligne tumor cellen in patiënten met colorectaal kanker welke positief is voor de afwijkende eiwitten en in patiënten met het lynch syndroom. Het tweede doel is het bestuderen of er een effectieve immuunrespons tegen bepaalde frameshift neopeptides op te wekken is.

Onderzoeksopzet

Eerst zal de mogelijke toxiciteit van de CEA- en frameshift-peptide beladen DC bepaald worden in patiënten met darmkanker waarvan de tumoren deze peptiden tot expressie brengen (MSI positief). Daarna zullen 20 gezonde MMR-mutatie dragers voorafgaand aan het kijkonderzoek van de darm 3 wekelijkse opeenvolgende injecties van dendritische cellen beladen met de peptiden krijgen. De DC zullen intradermaal en intraveneus worden toegediend. In het geval van een response kan de procedure 2x herhaald worden om het immunologisch effect te versterken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling: DC worden verkregen door leukaferese, monocytën kweek en rijping in vitro, vervolgens beladen met CEA peptide en neopeptiden en KLH. DC worden 3x zowel via het bloed als via de huid toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's worden als beperkt beschouwd. In voorgaande studies verricht op onze afdeling werd de toxiciteit van cytokine gematureerde

dendritische cellen reeds beoordeeld. Op basis daarvan verwachten we nauwelijks toxiciteit. De bijwerkingen die we zien kunnen als beperkt beschouwd worden, nl. lokale huidreacties op de injectieplaats (roodheid, zwelling, jeuk), verder algehele activatie van het immuunsysteem in de zin van temperatuursverhoging, griepachtige verschijnselen (moeheid, spierpijn etc.) dat enkele dagen aan kan houden maar goed reageert op paracetamol. Verder zijn in enkele patiënten allergische huidreacties gezien, deze waren van tijdelijk aard en patiënten reageerden goed op tavergil. Daarnaast werd er in de patiënten met melanoom depigmentatie waargenomen zeer waarschijnlijk door de immuunresponse tegen de tumor geassocieerde antigenen die ook op de pigment producerende cellen in de huid aanwezig zijn.

De antigenen waartegen nu een afweer response geïnduceerd zal worden komen uitsluitend voor op premaligne (adenomen) en maligne (carinomen) cellen voor. Er is dus geen expressie van deze antigenen op gezond weefsel. We verwachten daarom ook geen autoimmunitet.

De patiënten ondergaan een afereze procedure. Dit is een veilige en vaak toegepaste procedure. Omdat deze studie zowel id als een iv toediening heeft zullen patiënten na de iv toediening nog een uur op onze dagbehandeling blijven ter observatie. De injectie van dendritische cellen intradermaal en intraveneus is reeds eerder in ons centrum toegepast zonder bijzonderheden.

De huidbiopten worden onder locale verdoving afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 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)

- * histologisch bewezen darmkanker (groep I) en Lurch syndroom drager zonder tekenen van ziekte (groep II)
- * HLA-A2.1 fenotype
- * hoge MSI tumor
- * WBC $>3.0 \times 10^9/l$, lymphocytes $>0.8 \times 10^9/l$, platelets $>100 \times 10^9/l$, serum creatinine $<150 \mu\text{mol/l}$, serum bilirubin $<25 \mu\text{mol/l}$
- * WHO performance status 0-1 (Karnofsky 100-70%)
- * leeftijd 18-75 jaar
- * levensverwachting lang genoeg voor follow-up
- * schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * voorgeschiedenis van tweede tumor, adequaat behandelde basaal cel carcinoom, of carcinoom in situ van de cervix is acceptabel
- * actieve infectie, HbsAg of HIV positief
- * autoimmuun ziekte of orgaan allografts
- * gebruik van immunosuppressiva
- * bekend met een schaaldieren allergie
- * zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2010
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-005584-33-NL

NL28985.000.09