

De karakterisering van locale T cellen in donornieren

Gepubliceerd: 18-03-2013 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

De karakterisering van locale T cellen in de nierHet verduidelijken van de rol van locale T cellen in de nier in antivirale immuunresponsenHet verduidelijken van de rol van locale T cellen in de nier in acute en chronische afstoting

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39128

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Locale T cellen in donornieren

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

n.v.t.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Nierstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Nier, T cel, Transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fenotype van T cellen uit bloed en nier

Specificiteit van nier en bloed T cellen

Functie van T cellen uit de nier

Kruis-reactiviteit van nier T cellen

Secundaire uitkomstmaten

Omdat er in het biopt ook nierepitheelcellen zitten, en omdat deze cellen ook een rol lijken te spelen in de antivirale respons, zullen we ook deze cellen isoleren na eluatie van T cellen uit het weefsel. De cellen zullen worden gebruikt om inzicht te krijgen in de rol van nierepitheel cellen in immuunresponsen van T cellen tegen virussen en tegen lichaamsvreemd nierweefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het wordt steeds duidelijker dat memory T cellen aanwezig in de perifere circulatie, zowel fenotypisch als functioneel anders zijn dan memory T cellen in specifieke orgaansystemen zoals het centrale zenuwstelsel, de huid en de darmen, en de longen. Tijdens 'priming' van naïeve T cellen met het antigeen specifiek voor hun T cel receptor ondergaan de T cellen een weefsel-specifieke aanpassing waardoor ze instaat zijn om naar het orgaansysteem te migreren waar ze het meest nodig zijn om hier vervolgens te verblijven. Hier vormen deze memory T cellen een eerste verdedigingslinie tegen lokale pathogenen. Bijvoorbeeld, T cellen die geïnstrueerd zijn door gespecialiseerde T cellen in Peyer's patches en in de mesenteriale lymfeknopen in de darm, brengen bepaalde eiwitten zoals CCR9 en $\alpha 4\beta 7$ tot expressie waarmee ze migreren naar de locaties waar de liganden van deze eiwitten, respectievelijk CCL25 en MadCAM-1, tot expressie worden gebracht. Deze laatste eiwitten worden exclusief gepresenteerd op de membranen van endotheelcellen en epitheelcellen in de darm. Als zodanig,

migreren deze memory T cellen naar de darm waar zij verder zullen verblijven om hier mee te doen in de verdediging tegen darm-specifieke micro-organismen. Kort geleden heeft onze groep een soortgelijke subset weefsel-specifieke T cellen met een uniek fenotype aangetoond in de longen. Deze cellen brengen het α E integrine CD103 tot expressie, hetgeen bindt aan een ligand op epitheelcellen, en zijn specifiek voor het respiratoire influenzavirus maar niet voor andere niet-respiratoire virussen zoals Epstein-Barr virus of cytomegalovirus. Deze cellen lijken daarom lokaal in de long een eerste verdediging tegen het influenzavirus te vormen.

Daarom hypothetiseren we nu dat er ook memory T cellen bestaan met een uniek fenotype die een lokale verdediging vormen in de nieren. Vooral omdat er bepaalde virussen zijn die erg renetroop zijn, zoals bijvoorbeeld polyomavirus BK. Dit virus infecteert 70 tot 90 procent van de bevolking zonder enige ziekte te veroorzaken in immunocompetente individuen. Echter, bij immunodeficiënte patiënten, zoals niertransplantatiepatiënten, (re)activeert dit virus zeer frequent en is het momenteel een belangrijke oorzaak van polyomavirus BK-geassocieerde nefropathie alsmede het verlies van getransplanteerde nieren. Er is bovendien momenteel geen goede therapie beschikbaar die gericht is tegen het BK virus. De enige werkzame therapie is het verlagen van de hoeveelheid immuunsuppressieve medicatie die de niertransplantatie patiënten krijgen om zo het immuunsysteem de kans te geven om een adequate respons tegen het virus te organiseren. Echter, dit heeft ook als gevolg dat er meer afstoting van de getransplanteerde nieren optreedt, een andere belangrijke oorzaak van verlies van getransplanteerde nieren.

Gezien het gebrek aan polyomavirus BK-geassocieerde ziekte in gezonde immunocompetente individuen, lijkt de normale immunorespons, en dan vooral de T cellen, van groot belang te zijn in de verdediging tegen dit virus. Echter, we weten erg weinig van de T cel respons zoals die plaats heeft in de nieren. Kennis hierover zou kunnen leiden tot nieuwe inzichten en nieuwe ontwikkelingen op therapeutisch gebied. Voorbeelden van erg specifieke therapeutische interventies die zijn voortgekomen uit studies naar T cellen zijn bijvoorbeeld vaccinaties, en de adoptieve infusie van virus-specifieke T cellen die buiten het lichaam zijn opgekweekt.

In niertransplantatiepatiënten kan kennis over locale T cellen in de nier, ook van belang zijn in de afstoting van transplantatienieren vanwege zogenaamde heterologe immuniteit. Het wordt steeds duidelijker dat virus-specifieke T cellen kunnen kruis-reageren met bepaalde human leukocyte antigen (HLA)-antigeen peptide complexen van een nierdonor. Zulke kruis-reactieve T cellen zouden onschadelijk zijn in een normaal gezond individu, maar kunnen een groot probleem vormen in de context van immunodeficiëntie en orgaantransplantatie. Door immuunsuppressieve medicijnen hebben niertransplantatiepatiënten vaak last van virale infecties. Dit leidt dan weer tot klonale expansie van de T cellen die gericht zijn tegen deze virussen. Echter, als een gedeelte van deze T cellen ook kruis-reactief zijn tegen donor HLA-peptide complexen, dan zullen deze T cellen ook de donornier aanvallen met afstoting en verlies van de getransplanteerde nier als mogelijk gevolg. Het fenomeen van heterologe immuniteit wordt ondersteund door duidelijke

associaties tussen actieve virale replicatie van onder andere het cytomegalovirus, en acute en chronische resectie van getransplanteerde nieren. Ook in muismodellen is aangetoond dat virale infecties, immunologische tolerantie voor donor nieren in de weg staan. Deze bevindingen benadrukken het belang van het vergaren van meer kennis omtrent heterologe immuniteit en de rol van locale T cellen in de nier.

Zie ook het studie protocol.

Doel van het onderzoek

De karakterisering van locale T cellen in de nier

Het verduidelijken van de rol van locale T cellen in de nier in antivirale immuunresponsen

Het verduidelijken van de rol van locale T cellen in de nier in acute en chronische afstoting

Onderzoeksopzet

Wanneer er bij ontvangers van een niertransplantaat vanwege klinische redenen een nierbiopt wordt afgenomen zal de patiënt gevraagd worden een extra weefselmonster af te staan. Daarnaast zal er van de transplantatiepatiënt een gepaard 57 ml perifeer veneus bloed monster worden afgenomen. Op deze manier kunnen perifeer bloed T cellen worden vergeleken met locale T cellen uit de donornier. Indien een patiënt al bloed afstaat in het kader van de Allegro studie (NL32205.042.10) of BK virus studie (NL39356.018.12), zal geen extra bloed worden afgenomen. Mononucleaire cellen zullen worden geïsoleerd uit bloed en nier en bewaard worden in vloeibaar stikstof. Functie, fenotype en specificiteit van de T cellen wordt geanalyseerd met flow cytometry zoals beschreven in het onderzoeksprotocol.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens een nierbiopsie kan er een bloeding ontstaan in de gebiopteerde nier. Het risico dat ontstaat door het extra biopt wordt als gering beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9

Amsterdam 1105AZ

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 patient moet 18 jaar of ouder zijn.

De patient moet een transplantatienier hebben ontvangen en moet behandeld worden door de transplantatienefrologen van de Niertransplantatie groep in het Academisch Medisch Centrum.

De patiënt moet een nierbiopsie ondergaan op klinische indicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Alle patienten die niet aan de inclusiecriteria voldoen.

Alle patiënten bij wie er zich onverhoopt een ernstige complicatie voordoet zullen worden geëxcludeerd van verdere deelname aan deze studie.

Alle patiënten bij wie het om enige reden onveilig wordt geacht, door de behandelend transplantatie nefroloog, om een van de interventies te ondergaan die in het studieprotocol

worden beschreven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-08-2013

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2013

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	NL41165.018.12