

De invloed van T cellen op de levensduur van productief geïnfekteerde cellen in HIV-infectie

Gepubliceerd: 31-01-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De primaire doelstelling van deze studie is te onderzoeken of (en welke) HIV-specifieke CTL responsen de levensduur van productief geïnfekteerde T cellen in HIV-geïnfekteerde individuen verkort en dit zal worden bereikt door de geschatte levensduur...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39416

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

THILIHT

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: AIDS fonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytotoxische T cel, HIV, HLA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair zullen wij de gemiddelde levensduur en dynamiek van de productief geïnfecteerde cellen in verschillende HIV-patienten bepalen en deze correleren aan parameters van de CTL-respons (de hoogte, de breedte en de kwaliteit van de T-cel respons tegen HIV-gag epitopen) vóór HAART en/of de HLA-achtergrond van de patient.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Algemeen wordt aangenomen dat T-cel immuniteit vereist is om HIV-infectie te controleren, en de huidige vaccins worden ontwikkeld gebaseerd op dat idee. Dit wordt gesteund door het feit dat sommige HLA -moleculen duidelijk geassocieerd zijn met een relatief langzaam verloop van HIV- ziekteprogressie, Dit suggereert dat de CTL (cytotoxische (CD8+) T lymfocyt) responsen die door deze HLA-moleculen worden gerestricteerd met succes het virus controleren.

Niettemin, hebben de recente studies in resus makaken aangetoond dat de levensduur van productief geïnfecteerde cellen onafhankelijk is van de aan- of afwezigheid van CD8+ T cellen. Deze bevindingen plaatsen grote vraagtekens bij de rol van CTL in het verkorten van de levensduur van HIV-besmette cellen in mensen. In deze studie pogen wij de tegenstrijdige bevindingen over de rol van CTL in HIV- infectie met elkaar te rijmen.

Onze hypothese is dat CTL vereist zijn voor het controleren van HIV-infectie, echter dat dit slechts gebeurt in een zeer kleine groep individuen die een 'beschermende CTL respons' produceren. Waarschijnlijk is zo'n beschermende CTL-respons gerestricteerd door HLA-allelen die geassocieerd zijn met een langzame progressie tot AIDS

Er is steeds meer bewijs dat responsen van CTL die gericht zijn op het HIV-gag

eiwit een belangrijke rol spelen in het vertragen van de ziekteprogressie. Wij bestuderen of dat in patiënten met dergelijke beschermende CTL responsen de levensduur van productief geïnfecteerde cellen wordt verkort.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is te onderzoeken of (en welke) HIV-specifieke CTL responsen de levensduur van productief geïnfecteerde T cellen in HIV-geïnfecteerde individuen verkort en dit zal worden bereikt door de geschatte levensduur van productief besmette cellen in verschillende individuen te correleren met i) de kenmerken van de specifieke CTL respons tegen het gag eiwit van HIV, en ii) de aan- of afwezigheid van minstens één HLA-allel geassocieerd met relatief trage HIV-ziekteprogressie (HLA-A31, B27 of B57).

Onderzoeksopzet

Men heeft eerder al aangetoond dat de levensduur van productief geïnfecteerde cellen in HIV-geïnfecteerde individuen kan worden bepaald aan de hand van de afname van de hoeveelheid virus in het bloed (virale load) na succesvolle antiretrovirale behandeling. De achterliggende gedachte is dat tijdens succesvolle behandeling de besmetting van nieuwe cellen wordt verhinderd, zo dat de snelheid waarmee de virale load na begin van antiretrovirale behandeling daalt de levensduur van productief besmette cellen vóór behandeling vertegenwoordigt. Wij zullen de daling van de virale load in patiënten direct na het begin van hun eerste regime highly active antiretroviral treatment (HAART) nauwgezet volgen. In parallel zullen wij de levensduur van de productief geïnfecteerde cellen bestuderen door het aantal HIV-geïnfecteerde cellen in de verschillende CD4+ subsets te kwantificeren over de tijd. De gemeten levensduur van productief geïnfecteerde cellen zal worden gecorreleerd met verschillende kenmerken van de CTL respons in deze individuen vóór begin van HAART, en met hun HLA-achtergrond. Omdat immuunactivatie een prominente rol in HIV ziekteprogressie speelt, zullen wij ook verschillende markers voor T-cel proliferatie en activatie meten.

Inschatting van belasting en risico

In totaal zal 350 ml bloed afgenomen worden van elk proefpersoon -verspreid over 15 bezoeken- (12 maanden). Zes van deze bezoeken vallen samen met routinebezoeken aan de polikliniek waar routinematig 20 ml bloed zal worden afgenomen. 9 bezoeken binnen de eerste 4 maanden zijn specifiek nodig voor deze studie. Tijdens deze bezoeken zal een totaal van 230 ml bloed voor deze studie worden afgenomen. Om de patiënten minder te belasten kunnen deze bezoeken plaatsvinden bij de patiënten thuis, mochten zij dit wensen. Omdat bekend is dat de virale load snel afneemt na start van HAART, is frequente bloedafname na start van HAART noodzakelijk om een betrouwbare schatting van de levensduur

van productief geïnfekteerde cellen te maken. Wij willen benadrukken dat wij hebben geprobeerd om de extra bezoeken tot een absoluut minimum te beperken.

Het groepsgerelateerde voordeel van deze studie is dat de resultaten ons belangrijke inzichten in de rol voor HIV-specifieke CTL in de controle van HIV zullen verschaffen. Deze inzichten zijn een eerste vereiste voor de succesvolle ontwikkeling van HIV vaccins die gericht zijn op het stimuleren van CTL-responsen. De inzichten verkregen van dit project zullen ons specifiek helpen te begrijpen

i) wat verwacht kan worden van op CTL-gebaseerde HIV vaccins (zullen zij slechts individuen met beschermende HLA-allelen helpen of heeft de gehele populatie daar voordeel van?),

ii) wat de parameters van een beschermende CTL-respons zijn, en

iii) wat een vaccin zou moeten bevatten om zulke reacties op te wekken.

Participatie in deze studie heeft geen directe voordelen voor de individuele patiënt. De mogelijkheid om de daling van de HIV load te zien, wegens de frequente monitoring, zou de proefpersonen echter extra kunnen motiveren om zich aan het *behandelingsregime* te houden, aangezien het direct het effect van de antiretrovirale middelen illustreert.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
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)

1. Schriftelijke toestemming om mee te doen aan deze studie, inclusief de toestemming voor het bewaren van monsters
2. De patiënt is ten minste 18 jaar oud
3. Diagnose van HIV-infectie: Plasma HIV-1 RNA load detecteerbaar en/of detecteerbare serum p24 antigeen
4. Infectie met een subtype B HIV-1
5. Patient is therapy naive
6. De patiënt staat gepland om HAART te ontvangen
7. De patiënt zal een efavirenz of rilpivirine-based therapie ontvangen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. CD4 count < 100 cellen/mm³
2. Immuunsuppressieve medicatie
3. Voor vrouwelijke patienten: een positieve zwangerschapstest

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:	08-04-2011
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Amendement
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	ID
CCMO	NL32689.041.10