

Receptor signalen en vergelijkende analyse van het genoom in Chronische Lymphatische Leukemie

Gepubliceerd: 31-01-2013 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit project is het biologische verschil tussen normale cellen, niet-maligne MBL cellen, en maligne CLL cellen aan te tonen. Met behulp van de onderzoeksresultaten verwachten wij een hiërarchisch model op te kunnen stellen voor de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41246

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MBL - CLL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Monoklonale B-cell lymphocytose, witte bloedcellen in het bloed zonder klinische betekenis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CLL, MBL, receptor signalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- 1) Het genetische verschil tussen MBL en CLL zal bepaald met whole exome sequencing en SNP microarray-analyse
- 2) Het voorkomen van antigen-onafhankelijke signalering van het B-cel receptor tussen MBL en CLL.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische lymfatische leukemie (CLL) heeft de hoogste prevalentie onder alle hematologische maligniteiten en is met conventionele therapieën nog altijd niet curatief behandelbaar. De oorzaak van CLL is onbekend, maar specifieke kenmerken van de B-cel receptor (BCR) en terugkerende genetische afwijkingen zijn mogelijke pathogenetische factoren met prognostische waarde. Er wordt aangenomen dat deze eigenschappen in de ontwikkeling van CLL een belangrijke rol spelen. De interactie van deze verschillende factoren in de ontwikkeling van CLL is echter nog onvoldoende duidelijk.

Bij ongeveer 2-6% van gezonde volwassenen van de bevolking en bij 14-18% van de broers en zussen van patiënten met CLL worden lymfocyten in het bloed gevonden die kenmerken vertonen van CLL, zonder dat de ziekte CLL zich uit. Dit verschijnsel staat bekend als monoklonale B-lymfocytose (MBL) en heeft niet direct klinische betekenis voor de betrokken persoon. Echter, na verloop van vele jaren ontstaat in ongeveer een derde van de mensen met MBL een geleidelijke overgang naar een CLL.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit project is het biologische verschil tussen normale cellen,

niet-maligne MBL cellen, en maligne CLL cellen aan te tonen. Met behulp van de onderzoeksresultaten verwachten wij een hiërarchisch model op te kunnen stellen voor de stapsgewijze ontwikkeling van MBL naar CLL. De resultaten van de studie zullen helpen nieuwe behandelingen voor CLL te ontwikkelen en mogelijk het ontstaan van de ziekte te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoeksplan is gebaseerd op een vergelijkende analyse van CLL en MBL, die in broers of zussen zijn gevonden, om natuurlijk bestaande genetische verschillen tussen MBL en CLL te minimaliseren. Voor deze analyse is reeds een cohort van 17 MBL-CLL paren beschikbaar, dat tijdens het project nog verder zal worden uitgebreid. Naast genetische afwijkingen, zal tevens de functie van de BCR in CLL en MBL worden onderzocht. Wij hebben onlangs aangetoond dat de BCR in CLL autonome signalen geeft, dus cellen stimuleert zonder dat crosslinking van de BCR door antigen of antilichamen nodig is. Deze functionele analyse zal in het kader van dit project nu ook worden uitgevoerd voor MBL, waarbij een vergelijkbare functie van de MBL-BCR wordt verwacht. Verdere analyses zullen de structurele kenmerken van BCR met antigen-onafhankelijke signalering aantonen. Met behulp van de onderzoeksresultaten verwachten wij een hiërarchisch model op te kunnen stellen voor de stapsgewijze ontwikkeling van MBL naar CLL om zo de basis te leggen voor ontwikkeling van nieuwe op biologie gebaseerde therapieën om gericht stappen in het maligne transformatie proces te blokkeren.

Inschatting van belasting en risico

Eenmalige bloedafname van 45 ml. Een zeer geringe kans op schadelijke effecten na de bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

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)

diagnose van CLL
of
een broer of zus met CLL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

n.v.t

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-02-2015
Aantal proefpersonen:	232
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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

CCMO

ID

NL39919.058.12