

HIV functionele genezing, wat kan van HIV-2 geleerd worden?

Gepubliceerd: 16-10-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het in kaart brengen van mRNA expressie profielen in het bloed van HIV-2 geïnfecteerde patiënten met en zonder progressieve chronische infectie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42172

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

niet progressieve HIV infectie

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, latente infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Virgo;EU project

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HIV-2, immuun activatie, transcriptoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

mRNA expressie profielen in perifere bloedcellen van HIV-geïnfecteerde patiënten

Secundaire uitkomstmaten

Gastheer factoren en biologische pathways die veranderen veranderen in chronische HIV infectie

Bepaling van mechanismen die van invloed zijn op de dichotomie in het verloop van een HIV-2 infectie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HIV veroorzaakt een chronische infectie die leidt tot de afbraak van het immuunsysteem, wat zonder behandeling resulteert in AIDS. In het geval van een HIV-1 infectie gebeurt dit in meer dan 95% van de patiënten. Bij HIV-2 infecties is het percentage patiënten dat AIDS ontwikkelt minder dan 50%. Deze dichotomie in de progressie van HIV-2 infectie kan aanwijzingen geven die helpen bij het begrijpen van de HIV pathogenese, ook met betrekking tot HIV-1 infectie. Dit kan leiden tot de identificatie van biomarkers en processen die bij de progressie betrokken zijn en die van belang kunnen zijn voor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.

In een recente review zijn chronische HIV-1 en HIV-2 vergeleken. Als progressie optreedt in HIV-2 infectie lijkt dit sterk op progressieve HIV-1 infectie. In chronische progressieve HIV-1 en HIV-2 infectie is er geringe activiteit van het innate immuunsysteem via NK cellen, terwijl deze cellen juist wel een rol spelen bij de suppressie van HIV-2 in asymptomatische infectie. Dan zijn ook de specifieke immuun responsen robuuster, met een belangrijke rol voor CD4 T cellen gericht tegen Gag. Meer recent zijn ook CD8 T cellen van belang gebleken voor de controle van HIV-2 infectie.

Hoewel HIV-1 en HIV-2 nauw verwant zijn, zijn er ook duidelijke verschillen in het genoom. Het accessoir gen vpx van HIV-2 is afwezig in HIV-1. Vpx zorgt ervoor dat myeloïde cellen permissief zijn voor HIV-2 infectie, via de afbraak van SAMHD1. Vreemd genoeg leidt dit, samen met een breder celtropisme (zie onder), maar niet tot een sterkere pathogenese.

In HIV-1 infectie wordt chronische immuun activatie gezien als belangrijke oorzaak van de afbraak van de afweer. Die zou het gevolg van microbiële translocatie kunnen zijn. In aviremische HIV-2 infectie is immuun activatie laag, maar bij hogere plasma virale load (pvl) worden ook bij HIV-2 infectie hogere LPS waardes gevonden. Andere verklaringen voor lagere immuun activatie bij HIV-2 worden gezocht in de werking van Nef. Dit eiwit verlaagd de expressie van CD3 en CD28, waardoor cellen minder snel geactiveerd worden. Dit gebeurt bij non-pathogene SIV infectie in natuurlijke gastheren, maar ook (deels) bij HIV-2 infectie (zie onder). Bij HIV-1 in Nef deze functie verloren, waardoor chronische immuun activatie niet geremd wordt.

In Rotterdam is een cohort van HIV-2 geïnfecteerde patiënten dat al meer dan 20 jaar gevolgd wordt. Momenteel zijn er twaalf patiënten die een stabiele infectie hebben, met hoge CD4 T cel aantallen en een lage tot ondetecteerbare pvl, zonder antiretrovirale therapie (cART). Andere patiënten moesten met cART beginnen om progressie naar AIDS te voorkomen. Hierdoor biedt dit cohort een unieke kans om progressieve en niet progressieve HIV-2 infectie te vergelijken. Eerder onderzoek in ons lab was vooral gericht op de rol van HIV-2 varianten bij het verschil in ziekte beloop. Hiervoor zijn biologische virus kloons van beide types infectie geïsoleerd. Deze virussen zijn gekarakteriseerd voor replicatie capaciteit, co-receptor gebruik en beta-chemokine gevoeligheid. Verschillen in deze eigenschappen verklaarden niet de verschillen in klinisch beloop van de donor patiënten. Verder hebben we de down regulatie activiteit van Nef onderzocht. In patiënten met een hoge pvl correleerde de mate van Nef activiteit met de CD4 T cel aantallen. In aviremische infectie was deze correlatie niet aanwezig en lijkt Nef dus niet verantwoordelijk voor het verschil in klinisch beloop. Ook hebben we de vpx genen van deze virussen vergeleken en vonden we geen aanwijzingen voor een rol in het behoud van de aviremische staat.

Om de interactie tussen HIV-2 en de gastheer nader te bestuderen stellen wij hier voor het transcriptoom van bloedcellen van HIV-2 geïnfecteerde patiënten in kaart te brengen. Voor chronische HIV-1 infectie hebben we gezien dat er een belangrijke shift in het transcriptoom optreedt ten opzichte van ongeïnfecteerde donoren. Chronische immuun activatie draagt mede bij aan deze verschillen. Voor HIV-2 zijn geen transcriptoom studies gepubliceerd. Binnen Viroscience is de kennis en infrastructuur voor het verwerken van bloedmonsters, hybridisatie van RNA op micro arrays en bio-informatica beschikbaar.

Doel van het onderzoek

Het in kaart brengen van mRNA expressie profielen in het bloed van HIV-2 geïnfecteerde patiënten met en zonder progressieve chronische infectie.

Onderzoeksopzet

Tijdens de routine visite aan de polikliniek wordt in een Tempus buis 3ml bloed

afgenomen. De Tempus buis bevat een chaotroop agens dat de bloedcellen onmiddellijk lyseert en RNA en DNA stabiliseert. De Tempus buis wordt in zijn geheel ingevroren tot verdere verwerking. Na isolatie wordt RNA gehybridiseerd op microarrays voor transcriptome profiling. Transcriptome profielen van progressieve en niet progressieve HIV infectie zullen worden vergeleken en onderscheidende markers zullen worden geïdentificeerd.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patiënt is minimaal. Tijdens reguliere visite wordt extra bloed afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN,
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN,
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

4 - HIV functionele genezing, wat kan van HIV-2 geleerd worden? 25-05-2025

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

HIV infectie, latent, actief of onderdrukt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet opdagen bij ziekenhuisbezoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-03-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2015
Soort:	Eerste indiening

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	NL51994.078.15