

Co-stimulatoire en -inhiberende moleculen op tumor-infiltrerende lymfocyten uit colorectaal carcinoom en gerelateerde metastasen

Gepubliceerd: 16-01-2017 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen welke co-stimulatoire en co-inhiberende moleculen op het oppervlak van lymfocyten in een CRC (metastase) tot expressie komen en om het effect van behandeling met agonistische en/of antagonistische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Co-stimulatoire en -inhiberende moleculen in CRC

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting Leveronderzoek

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: co-inhiberende moleculen, colorectaal carcinoom, co-stimulatoire moleculen, T cel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

- 1) Frequentie en aantallen van de verschillende populaties van TIL
- 2) Expressie van co-stimulatoire en co-inhiberende moleculen op TIL, lymfocyten uit aangrenzend weefsel en uit bloed
- 3) Effect van behandeling van T cellen met antilichamen tegen de co-stimulatoire en co-inhiberende moleculen op de T cel functie (celproliferatie, cytokineproductie) ex vivo in celweek experimenten

Secundaire uitkomstmaten

Afhankelijk van het type co-stimulatoire en co-inhiberende moleculen dat wordt gevonden, zal met immunohistochemie in opgeslagen weefsels worden bepaald of de liganden van deze moleculen tot expressie komen in de weefsels en op welke cellen. Indien mogelijk zullen we een lymfeklier analyseren (als deze aanwezig is in excisie preparaat).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom (CRC) is de meest voorkomende maligniteit en een bron van ernstige morbiditeit en mortaliteit. Genezing is mogelijk, maar de behandeling is sterk afhankelijk van het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Operatieve resectie, al dan niet aangevuld met chemotherapie, wordt toegepast wanneer de ziekte zich beperkt tot de darm (stadium I, II) of uitzaaiingen in de

lymfeklieren (stadium III). Wanneer bij presentatie reeds sprake is van gemetastaseerde ziekte (meestal in long of lever; stadium IV), dan bestaat de therapie uit chemotherapie en monoklonale antilichamen, soms aangevuld met operatieve resectie. De behandeling van gemetastaseerde ziekte heeft een zeer beperkt levensverlengend effect, met minder dan 5% vijfjaarsoverleving. Immunotherapie is een aantrekkelijke alternatief. Met deze vorm van behandelen wordt gestreefd naar het genereren van een langdurige (*memory*) afweerreactie die tumor-specifiek is en waarmee ook recidieven kunnen worden voorkomen. Het is ons uiteindelijke doel om een effectieve immunotherapie voor patiënten met een CRC te ontwikkelen. In de huidige studie, waarbij we gebruikmaken van cellen die worden geïsoleerd uit humaan tumorweefsel, proberen we doelen te identificeren voor deze immunotherapie. Hypothese: co-stimulatoire en co-inhiberende oppervlakte moleculen op tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL) in een CRC (metastase) kunnen als doel voor immunotherapie worden gebruikt. Door deze moleculen met agonistische/antagonistische antilichamen te behandelen, kan de functie van lymfocyten (o.a. T cel) worden gemoduleerd.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen welke co-stimulatoire en co-inhiberende moleculen op het oppervlak van lymfocyten in een CRC (metastase) tot expressie komen en om het effect van behandeling met agonistische en/of antagonistische antilichamen tegen deze moleculen op de lymfocyt functie ex vivo te bestuderen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een cohortstudie waarin CRC patiënten worden geïnccludeerd die hiervoor in onze centra een operatie ondergaan aan de darm of ander orgaan waarin een darmmetastase is vastgesteld. TIL worden geïsoleerd uit restmateriaal dat overblijft na operatie. Het fenotype van deze TIL en lymfocyten uit aangrenzend *normaal* weefsel (ook uit restmateriaal) wordt met flow cytometrie getypeerd. De functie van T cellen wordt in celkweek experimenten geanalyseerd in de af- en aanwezigheid van antilichamen tegen co-stimulatoire en co-inhiberende moleculen.

Er worden cellen uit het bloed gebruikt om de functie van de TIL met T cellen uit het bloed te vergelijken en om antigen-presenterende cellen te isoleren die nodig zijn voor bovengenoemde celkweek experimenten. Tevens wordt een deel van de leukocyten uit de tumor evenals tumorweefsel opgeslagen in een biobank voor toekomstig vergelijkbaar onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Interventie: 80 mL bloed wordt eenmalig afgenomen tijdens de operatie. Er is geen direct voordeel voor de patiënt en een verwaarloosbaar risico van deze

interventie. Het is de verwachting dat de populatie CRC patiënten in de nabije toekomst voordeel heeft van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Stichting Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Stichting Leveronderzoek

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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)

Volwassen patiënten met een colorectaal carcinoom (CRC) die hiervoor of voor uitzaaiingen een operatie ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die bloedafname/deelname weigeren

Immuungecompromitteerde patiënten of patiënten die immunosuppressiva gebruiken

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 04-04-2017

Aantal proefpersonen: 677

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL58534.078.16