

Determinatie van het 'trained immunity' fenotype en bijhorende epigenetische karakteristieken bij hematopoëtische stamcellen en pluripotente progenitor cellen in patiënten met ernstige atherosclerose, een proof-of-principle studie

Gepubliceerd: 30-01-2017 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Onderzoeken of het 'trained innate immunity' fenotype van circulerende monocytën zijn oorsprong vindt in de progenitor- en hematopoëtische stamcellen in het beenmerg, en bijdraagt aan de ontwikkeling van atherosclerose in aanwezigheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43290

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Trained innate immunity bij stamcellen in patiënten met atherosclerose

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Hart- en vaatziekten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Horizon 2020 grant van de Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atherosclerose, Hematopoëtische stamcellen, Immunologie, Trained innate immunity

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De correlatie tussen hematopoëtische stamcellen van patiënten met en zonder significant coronairlijden op functionele, transcriptionele en epigenetische karakteristieken, en met het fenotype en bijpassende epigenetische veranderingen van circulerende monocytten.

Secundaire uitkomstmaten

De correlatie tussen het pro-inflammatoire monocyttaire en hematopoëtische stamcel fenotype en de atherosclerotische vaatwand inflammatie, beenmerg- en miltactivatie met PET-CT scan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hart- en vaatziekten zijn wereldwijd doodsoorzaak nummer één en worden voornamelijk veroorzaakt door atherosclerose. Atherosclerose is een proces van chronische inflammatie van de vaatwand waarin de monocyt/macrofaag een belangrijke rol speelt in de initiatie, progressie en ruptuur van de atherosclerotische plaque. Studies hebben aangetoond dat monocytten/macrofagen een langdurig pro-inflammatoir fenotype kunnen ontwikkelen via epigenetische veranderingen na stimulatie met diverse stimuli zoals BCG, B-glucan en oxLDL.

Dit concept wordt *trained innate immunity* genoemd. Recent heeft onze onderzoeksgroep laten zien dat trained immunity mogelijk bijdraagt aan atherosclerotische plaque inflammatie. Monocyten van patiënten met verhoogd Lp(a) bezitten namelijk een pro-atherogeen fenotype en is geassocieerd met epigenetische veranderingen (H3K4me3 enrichment) en toename van vaatwand inflammatie op PET-CT. Omdat het pro-inflammatoire fenotype tot drie maanden kan aanhouden na BCG-vaccinatie, en de levensduur van een circulerende monocyt velen malen korter is, hebben we onze aandacht gevestigd op de hematopoëtische stamcellen in het beenmerg. Wij hypothetiseren dat functionele, transcriptionele en epigenetische veranderingen in de hematopoëtische stam- en progenitor-cellen verantwoordelijk zijn voor het langdurige trained immunity fenotype in perifere monocyten, en bijdraagt aan de ontwikkeling van atherosclerose in aanwezigheid van klassieke cardiovasculaire risicofactoren. Dit is de eerste studie die direct zal onderzoeken of hematopoëtische stamcellen bij patiënten met ernstige atherosclerose karakteristieken van het pro-inflammatoir fenotype vertonen. Hiermee legt deze studie de basis voor de ontwikkeling van nieuwe medicamenteuze strategieën voor hart en vaatziekten in de toekomst.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of het 'trained innate immunity' fenotype van circulerende monocyten zijn oorsprong vindt in de progenitor- en hematopoëtische stamcellen in het beenmerg, en bijdraagt aan de ontwikkeling van atherosclerose in aanwezigheid van klassieke cardiovasculaire risicofactoren.

Onderzoeksopzet

Observationele proof-of-principle study.

Inschatting van belasting en risico

Volgens de NFU risico-classificatie beoordelen wij het additionele risico van dit protocol als een verwaarloosbaar risico studie. Als we de risico's van de PET-CT, beenmergbiopsie en venapunctie in overweging nemen komen we tot de conclusie dat de belasting en risico's voor proefpersonen in proportie is met de potentiële waarde voor de hart- en vaatziekten patiënten van de toekomst van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

Leeftijd van 18 tot 75 jaar
Zonder en met significant coronairlijden op CCTA
Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Chronische infecties
Diabeter mellitus

Iedere ziekte met immuun suppressie in de medische voorgeschiedenis
Klinische significante infectie in de afgelopen 3 maanden voor start studie (gedefineerd als koorts >38,5)
Recente ziekenhuisopname of operatie met algehele anesthesie (<3 maanden)
Vaccinatie in de afgelopen 3 maanden
Bekende lever- (ALAT >3x hoger dan referentiewaarde of bekende leverziekte) of nierfunctiestoornissen (MDRD <45ml/min)
Onvermogen om informed consent te schrijven of PET-CT scan te ondergaan
Chronisch gebruik van anti-inflammatoire medicijnen zoals NSAIDs (met uitzondering van <100 mg acetylsalicylzuur per dag)
Hematologische maligniteit in de voorgeschiedenis
Bekend met hemorragische diathese of trombopenie van <50 *10e9/L
Zwangerschap

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-07-2017
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
Ander register	Clinicaltrials.gov nog niet geregistreerd
CCMO	NL58806.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	22-08-2018
Totaal aantal deelnemers:	26

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries