

Uitputting van T-cellen in HIV-1 en HIV-2 infectie

Gepubliceerd: 04-05-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

1. Bepalen of verschillende klassen van epigenetische modifiers de HIV-1-specifieke T-cel immuniteit beïnvloeden. a. Onderzoeken of HIV-specifieke T cel uitputting teruggedraaid kan worden door remmers van verschillende klassen van epigenetische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43390

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

T-cell uitputting in HIV

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV-infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HIV-1, HIV-2, T-cel Uitputting, T-cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deze studie is een ontdekkingsonderzoek met als doel de uitputting van HIV-specifieke CD8+ en CD4+ T-cellen in HIV-1 en HIV-2 infectie te onderzoeken, alsmede de rol van epigenetische veranderingen in de uitputting en functie van deze cellen. De hoofdonderzoek parameters zijn verschillen in a) fenotype (differentiatie, activatie, remmende receptor expressie en transcriptiefactoren), b) effectorfuncties (cytokineproductie, cytotoxiciteit), c) overleving en d) proliferatie van HIV-specifieke T-cellen; e) fenotypes (differentiatie en activatie) en de functie van immuun subpopulaties (bijvoorbeeld CD4+ en CD8+ T-cellen, B-cellen, NK-cellen, macrofagen en DC). Deze verschillen zullen direct ex vivo en na in vitro behandeling met remmers van verschillende klassen van epigenetische modifiers gemeten worden.

Secundaire uitkomstmaten

not applicable

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HIV-1 en HIV-2 infectie. De bron virus voor HIV-1 is SIVcp van chimpansees, terwijl HIV-2 afkomstig is van roetige mangabey (SIVsm). Pathogeneciteit van HIV-2 verschilt van HIV-1, waarbij de meerderheid van HIV-2 geïnfecteerde patiënten niet meetbare virale ladingen, geen progressie en mortaliteit vergelijkbaar met niet-geïnfecteerde individuen vertonen. Dit verschil in pathogenese kan het gevolg zijn van virale factoren of anti-virale immuniteit. Wanneer HIV-1 en HIV-2 replicatie en besmettelijkheid met elkaar wordt vergeleken, blijkt dat er geen verschillen in besmettelijkheid zijn, maar dat de HIV-2 replicatie langzamer gaat en daardoor minder virus per geïnfecteerde cellen produceert. Deze verminderde replicatie is onafhankelijk van CTL (1).

Pro-virale DNA lading in HIV-1 en HIV-2 geïnfecteerde personen is ook vergelijkbaar (2). Omdat HIV-1 en HIV-2 ontstaan uit verschillende virale afstammelingen kan verschil in gevoeligheid voor restrictiefactoren van de gastheer een rol spelen. Inderdaad is HIV-2 gevoeliger voor hTRIM5α gemedieerde restrictie en dit lijkt capside gemedieerd (3).

Uitgeputte HIV-specifieke CTL. Antigeen-specifieke cytotoxische CD8+ T-lymfocyt (CTL) responsen worden als belangrijke spelers in de beschermende immuunrespons tegen acute en chronische virale infecties beschouwd. Verschillende studies hebben aangetoond dat bij HIV-1-infectie een belangrijke rol voor CTL responsen is weggelegd (4-9). CTL reacties zijn ook belangrijk bij infecties tegen HIV-2. Dat CTL een directe impact kunnen hebben op de HIV-2 replicatie werd aangegeven door de directe correlatie tussen IFNγ+ HIV-2-specifieke CTL reacties en virale lading (10). Echter, diverse studies duiden op een vergelijkbare omvang van IFNγ-producerende T-cel reactie in HIV-1 en HIV-2 infecties (11), wat aangeeft dat het niet de aantallen alleen zijn die de controle op progressie in HIV-2 verklaart vergeleken met het verlies van controle in HIV-1. Alhoewel de immuunrespons in HIV geïnfecteerde individuen HIV-replicatie enige tijd kan controleren, zullen HIV-specifieke CTL in de meerderheid van HIV-1 geïnfecteerde patiënten en in een minderheid van HIV-2 geïnfecteerde patiënten uiteindelijk falen om de HIV infectie op te ruimen of te controleren, met als gevolg de ontwikkeling van AIDS. Dit falen van HIV-specifieke CTL om HIV op de lange termijn uit te roeien of te controleren roept de vraag op of de HIV-specifieke CTL uitgeput raken. Uitputting van chronisch antigeen gestimuleerde T-cellen werd voor het eerst beschreven in een muizenmodel van chronische virale infectie (12) en wordt gekenmerkt door het verlies van proliferatie, cytokineproductie en cytotoxiciteit en de op-regulatie van remmende receptoren (13). Op dezelfde manier is CTL uitputting ook aangetoond in HIV-1 infectie (14-21).

Hoewel de meeste HIV-2 geïnfecteerde patiënten niet detecteerbare virale lading hebben is uit een recente studie gebleken dat zelfs in aviremic HIV-2 geïnfecteerde patiënten virale replicatie voortdurend plaats vindt (22). Dit zou suggereren dat de HIV-2-specifieke T-cellen chronisch worden gestimuleerd en dit kan leiden tot een geleidelijke uitputting. Inderdaad is verhoogde expressie van remmende receptoren gevonden op HIV-2 specifieke CTL, maar het is niet duidelijk of dit associeert met virale lading (23, 24). De associatie tussen remmende receptoren en uitputting bij mensen is grotendeels gebaseerd op HIV-1-infectie, en daardoor kan HIV-2 dienen als een unieke mogelijkheid om de rol van deze receptoren in een chronische infectie die sporadisch voortschrijdt te bestuderen. Als HIV-2-specifieke T-cellen inderdaad een op-regulatie van remmende receptoren vertonen, maar functioneel niet zijn aangetast, zou dit er op wijzen dat de remmende receptoren niet noodzakelijkerwijs uitputting reflecteren, maar dienen om immuun activatie en diens nadelige gevolgen te temperen. Dit suggereert ook voorzichtigheid als uitputting van het immuunsysteem, remmende receptor expressie en immuun dysfunctie bij HIV-1-infectie zouden worden gelijkgesteld. Dit onderzoek naar T-cel uitputting in HIV-1 en HIV-2 geïnfecteerde patiënten stelt ons in staat de relatie van remmende receptoren en afnemende T cel immuniteit bij HIV infectie

te ontleden.

Epigenetica en de regulering van uitputting en T-cel functie. Epigenetica is een methode van onafhankelijke DNA-sequentie en omkeerbare regulatie van gen transcriptie, wat leidt tot veranderingen in de chromatinestructuur door middel van methylering van DNA en modificatie van histonen (25). Hoewel T-cel specifieke transcriptiefactoren (bv Blimp-1, BATF, Eomes en T-bet) zijn geïmplementeerd in de regulatie van T cel uitputting en sommige factoren zoals BATF direct kunnen worden geïnduceerd door remmende PD-1 receptor-signalerings (26), is een andere mechanisme, nl epigenetische veranderingen, betrokken bij uitputting. Verschillende studies hebben aangetoond dat epigenetische veranderingen een belangrijke rol spelen bij T-cel immuniteit (27, 28). Echter, onlangs is epigenetische-gemedieerde gen silencing ook gekoppeld aan CTL uitputting door het analyseren van de epigenetische veranderingen van de remmende receptor PD-1 (29). Epigenetische veranderingen kunnen dus de normale functie van CTL, maar ook potentiële uitputting beïnvloeden. Verwacht wordt dat verschillende klassen van epigenetische modifiers ook verschillend impact zullen hebben op normale CTL functie en uitputting. Dit is een vraag die we zullen onderzoeken in deze studie.

HIV latentie en epigenetica. Epigenetische veranderingen in het LTR gebied van HIV remt ook stroomafwaarts HIV gen transcriptie en controleert HIV silencing in latentie (30, 31). Aangezien epigenetische veranderingen omkeerbaar zijn, zijn een aantal epigenetische veranderingen of eiwitten die hiermee een interactie aangaan een doelwit voor therapeutische benaderingen om de latente HIV reservoir te reactiveren. Volgens het "shock and kill" concept die in de laatste jaren is voorgesteld, zou het reactiveren van HIV provirus transcriptie door geneesmiddelen de latente reservoir zichtbaar en gevoelig maken voor het immuunsysteem. Gecombineerd met cART leidt dit tot de uitroeiing van de infectie. Klinische proeven testen reeds al het effect van remmers van epigenetische modifiers op de latente HIV reservoir. De effecten die epigenetische veranderingen hebben op het immuunsysteem en in het bijzonder op anti-HIV immuniteit zijn echter niet goed begrepen. Aangezien epigenetische veranderingen genoom-breed zijn, zal hun remming op het reactiveren van het HIV latente reservoir ook gevolgen hebben voor vele soorten cellen en genen. Enkele klinische studies van epigenetische modifiers bij HIV-geïnfecteerde patiënten hebben het effect die deze medicijnen hebben op de HIV-specifieke immuunrespons geanalyseerd en deze bevindingen zijn omstreden (32). Onze studie zal enkele van de meest voorkomende remmers beoordelen om te bepalen of sommige van deze remmers minder schadelijke effecten hebben op HIV-specifieke CTL-immuniteit of zelfs uitputting kunnen herstellen.

Doel van het onderzoek

1. Bepalen of verschillende klassen van epigenetische modifiers de HIV-1-specifieke T-cel immuniteit beïnvloeden.
 - a. Onderzoeken of HIV-specifieke T cel uitputting teruggedraaid kan worden door remmers van verschillende klassen van epigenetische modifiers.
 - b. Onderzoeken of remming van epigenetische modifiers de functie van

HIV-specifieke T-cellen en andere immuun cellen beïnvloedt.

2. Bepalen of HIV-specifieke T cel responsen in HIV-2 infectie uitgeput zijn.

We zullen de associatie tussen het T cel uitputting fenotype, functie en immuun activatie onderzoeken en epigenetische remmers van doestelling 1 in HIV-2 infectie testen.

Onderzoeksopzet

In deze in vitro onderzoekstudie wordt gebruik gemaakt van perifere bloed dat is verkregen via venapunctie van chronisch HIV geïnfecteerde personen. In vitro experimenten worden uitgevoerd op geïsoleerde lymfocyten. Chronische HIV-1 of HIV-2 geïnfecteerde vrijwilligers wordt gevraagd om bloed te doneren (maximaal 50 ml, 5 buizen) ofwel tijdens hun arts bezoek of tijdens een gepland bezoek voor bloeddonatie. PBMC worden uit perifere bloed geïsoleerd en gelijk geanalyseerd of gekweekt in vitro. Voor epigenetische remming studies worden PBMC behandeld met verschillende epigenetische remmers en vervolgens geanalyseerd. In zowel ex vivo en in vitro studies wordt het fenotype (differentiatie, activatie, remmende receptor expressie en transcriptiefactoren), effectorfunctie (cytotoxiciteit en cytokineproductie), proliferatievermogen en overleving van HIV-specifieke T-cellen bepaald. Voor de epigenetische remming studies wordt het fenotype en de functie van bijkomende immuun cel subklassen (d.w.z. CD4+ en CD8+ T-cellen, B-cellen, NK-cellen, macrofagen en DC) gemeten.

Inschatting van belasting en risico

Deelname brengt ten minste één bloeddonatie van max 50 ml bloed (5 buizen) met zich mee. Het enige risico voor de vrijwilligers met betrekking tot deze studie is het risico verbonden aan het geven van bloed met behulp van standaard venapunctie. Er is een zeldzame, maar mogelijke risico van infectie, pijn of blauwe plekken op de plaats van naaldprikken. Ernstige bijwerkingen zijn uiterst zeldzaam. Aangezien dit een in vitro onderzoek studie is, zal er voor de vrijwilligers geen voordeel zijn door deel te nemen aan deze studie.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd >18 jaar
2. Bevestigd HIV-1 of HIV-2 infectie
3. Pasvorm van de studie- groepen zoals hierboven beschreven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onvermogen om 50 ml bloed te doneren
2. Zwangerschap of borstvoeding
3. Ernstige ziekte verschijnselen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-05-2016
Aantal proefpersonen:	154
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
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

CCMO

ID

NL55663.078.15