

Graft versus host ziekte: donor afweercellen in de huid van de patient

Gepubliceerd: 15-03-2018 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het algemene doel van de studie is het verbeteren van ons inzicht in de rol van T-cellen en ILC's in cutane GvHZ, om de basis te leggen voor de ontwikkeling van betere therapieën om cutane GvHZ te behandelen.1. T cellen in GvHZIn het door GvHZ...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON46564

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIC studie

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Immunostörungen NEG
- Huid- en onderhuidswefsel-aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Graft-versus-host reactie, Graft-versus-host ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Graft-versus-host ziekte, Huid ziekte, Innate lymfoïde cellen, T cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hypothese: Pathogene alloreactieve klonen in GvHZ expanderen in de huid tijdens afstoting en kunnen in lage frequenties aanwezig zijn in bloed en kunnen worden gedetecteerd door de nieuw ontwikkelde high-throughput TCR deep-sequencing. Bovendien kunnen deze pathogene klonen verschillen in hun functie tijdens van afstoting versus tolerantie.

Om deze hypothese te evalueren, zullen we experimenten uitvoeren met de volgende specifieke doelstellingen:

Doel 1: identificeren van pathogene T-cel- en ILC-klonen die zijn geëxpandeerd in GvHZ-huidlaesies.

Doel 2: de functie en mogelijke pathogeniciteit van T-cel-klonen en ILC die in Doel 1 zijn geïdentificeerd, bestuderen.

Doel 3: het detecteren van de pathogene T-cel- en ILC-klonen (die geïdentificeerd zijn in Doel 1) in het bloed van dezelfde GvHZ-patiënten tijdens tolerantie versus GvHZ, en hun functie en fenotypische plasticiteit bestuderen.

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allogene hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) is een belangrijke modaliteit bij de behandeling van hematologische maligniteiten en botmargesyndromen. Hoewel allogene HSCT veelal succesvol is, wordt deze therapie vaak gecompliceerd door graft-versus-host ziekte (GvHZ), een alloimmunrespons van donor immuuncellen tegen weefsels (waaronder huid, lever, longen en darm) van de gezonde ontvanger met hoge morbiditeit en sterfte als gevolg.

GvHZ blijft de belangrijkste oorzaak van non-recidiverende sterfte en morbiditeit die zich voordoet in meer dan 50% van de patiënten na HSCT. GvHZ is voornamelijk een donor T-cel gemedieerde syndroom waarbij T-cellen afgeleid van de stamcel-graft een immunrespons genereert, resulterend in schade aan het gastheerweefsel. Ondanks de hoge prevalentie en aanzienlijke morbiditeit en sterfte blijft de biologie van GvHZ onvolledig begrepen.

In het AMC bestuderen twee groepen GvHZ immunologie. Drs Tiago R. Matos (afdeling Dermatologie) is een immunoloog geïnteresseerd in T-celbiologie. Hij heeft de T-celreceptor (TCR) CDR3-specifieke deep-sequencing techniek opgezet om de dynamiek en functie van T-celklonen in gezond en ziek weefsel te bestuderen, met name in GvHZ. De groep Dr Mette Hazenberg (Afdeling Hematologie) heeft een langdurige interesse in innate lymfoïde cellen (ILC's), een relatief recent geïdentificeerde groep cellen die belangrijk zijn bij ontstekingsziekten. Zij was de eerste die het belang van ILC in GvHZ van de darm heeft aangetoond.

Door hun gemeenschappelijke belangstelling in de GvHZ immunologie van de huid hebben Drs Matos en Dr Hazenberg besloten om hun onderzoek te bundelen. Zij zullen de immunologische pathofysiologie van cutane GvHZ longitudinaal bestuderen, met behulp van bloedsamples en huidbipten van patiënten met actieve GvHZ en na behandeling, wanneer de symptomen verdwenen zijn.

Doel van het onderzoek

Het algemene doel van de studie is het verbeteren van ons inzicht in de rol van T-cellen en ILC's in cutane GvHZ, om de basis te leggen voor de ontwikkeling van betere therapieën om cutane GvHZ te behandelen.

1. T cellen in GvHZ

In het door GvHZ ontstoken weefsel zijn T cellen de dominante populatie, in het bijzonder CD4- en CD8-T-cellen die interferon (IFN) gamma, interleukine (IL) -17 en IL-22 produceren. Verder vormt het ontbreken van immunregulerende T cellen (Tregs), die een dempende werking hebben op de immunrespons, een

belangrijk aspect in de GvHZ pathofysiologie. Een complicerende factor is dat T cellen plastisch zijn: Tregs kunnen effector T-cellen worden, en geactiveerde T-cellen kunnen Tregs worden. Recentelijk is het mogelijk geworden om de plasticiteit van T-cellen te onderzoeken door T-celklonen longitudinaal te volgen met behulp van de TCR CDR3-specifieke deep-sequencing techniek. Met deze technologie zullen we T-celklonen bestuderen die aanwezig zijn in de huid en het bloed van GvHZ-patiënten tijdens actieve ziekte en na het verdwijnen van symptomen.

2. ILC's in GvHZ van de huid

ILC's zijn de aangeboren equivalenten van T-cellen. In de afgelopen jaren hebben we data gepubliceerd die suggereren dat IL-22 producerende ILC's belangrijk zijn bij het beschermen van de darm tegen GvHZ. IL-22 producerende ILC's kunnen echter ook schadelijke effecten hebben, zoals we hebben aangetoond bij de auto-immuun huidziekte psoriasis. In het voorgestelde onderzoek willen we de bijdrage van ILC*s in de GvHZ pathofysiologie onderzoeken, door het fenotype en de functie van ILC's in huid en bloed van patiënten te analyseren tijdens active GvHZ en na het verdwijnen van symptomen.

Aangezien T-cellen en ILC's dezelfde cytokinen produceren (IFNg, IL-17 en IL-22), worden resultaten gecombineerd en vergeleken met de interactie van beide immuunpopulaties.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, single arm, observational trial.

Inschatting van belasting en risico

Risico's die verband houden met huidbiops afname zijn bloedingen en infecties, die beide verwaarloosbaar klein zijn door geringe omvang van het biops. Bloedafname door middel van vena puncture kan leiden tot een hematoom op de plaats van de punctie. We hopen dat dit onderzoek kennis onthult over specifieke pathogene subsets van T-cellen en ILC's die GvHZ bevorderen. Dergelijke kennis is essentieel voor toekomstige studies, die vervolgens die celsubsets kunnen monitoren bij patiënten die allogene stamceltransplantatie hebben ontvangen als een potentiële vroege biomarker van GvHZ, en het mogelijk maken om betere therapieën te ontwikkelen om cutane GvHZ te behandelen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- Patiënten met acute of chronische Graft-versus-host ziekte
- Mannen en Vrouwen
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- Patiënt is bereid en in staat om schriftelijke toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die antistollingsbehandeling krijgen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 20

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

NL62235.018.17