

Isolatie, immortalisatie en karakterisering van humane B lymfocyten voor de ontwikkeling van diagnostische en therapeutische antistoffen tegen kanker.

Gepubliceerd: 11-04-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

In de afgelopen jaren heeft het basale onderzoek op het gebied van antitumor immunologie zich voornamelijk gericht op de rol van T lymfocyten. Recent heeft de onderzoeksgroep van prof. dr. H. Spits en dr. T. Beaumont echter een techniek ontwikkeld...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47403

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Humane antistoffen tegen kanker.

Aandoening

- Leukemieën
- Maagdarmslimesneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

anti-kanker antistoffen / genezen van kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AIMM Therapeutics BV

Overige ondersteuning: VIRGO (FES) / KWF / AMC PhD Scholarship, Life Sciences Fund Amsterdam (LSFA) / Amsterdam Economic Board

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antilichaam, B cellen, humaan, kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doel is het ontwikkelen van nieuwe humane antistoffen tegen tumor cellen om deze als therapeuticum te testen, danwel als diagnosticum. Ook kunnen de middels deze studie geïdentificeerde targets van de gevonden antistoffen ingezet worden om nieuwe antistoffen te ontwikkelen.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de bestrijding van een maligniteit speelt het eigen afweersysteem een grote rol. Het aangeboren (innate) en het verworven (adaptive) immuunsysteem werken samen in het elimineren van zich ontwikkelende kankercellen, waardoor het uitgroeien van een maligniteit voorkomen wordt en de gastheer uiteindelijk niet ziek wordt (recent gereviewed in Schreiber ea, Science 2011;331:1565-1570). Het immuunsysteem herkent hierbij de antigenen die door tumorcellen tot expressie worden gebracht, waarna de maligne cellen worden opgeruimd. Een bekend klinisch voorbeeld van antikanker immuun reacties zijn melanoom patiënten waarbij spontane, immuun gemedieerde regressie van de tumor optreedt, vaak gepaard gaande met vitiligo, omdat de antitumor cellen ook gezonde pigmenthoudende huidcellen herkent. Bij patiënten met hematologische aandoeningen wordt zelfs gebruik gemaakt van het immunotherapeutische effect van het afweersysteem. Patiënten met een leukemie of recidief lymfoom ondergaan ter consolidatie van hun chemotherapeutische behandeling een allogene stamceltransplantatie, met als

doel het opwekken van een zgn. graft-versus-leukemie (of -lymfoom; GvL) reactie. De patiënten waarvan de donorlymfocyten ook een immuunreactie tegen - overigens gezonde - weefsels van de patiënt ontwikkelen (klinisch zich uitend als graft-versus-host ziekte (GvHD)) hebben het laagste risico om een recidief van de oorspronkelijke ziekte te ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

In de afgelopen jaren heeft het basale onderzoek op het gebied van antitumor immunologie zich voornamelijk gericht op de rol van T lymfocyten. Recent heeft de onderzoeksgroep van prof. dr. H. Spits en dr. T. Beaumont echter een techniek ontwikkeld waarmee humane, monoklonale, antigeen receptor positieve en antistof producerende B cellijnen kunnen worden gegenereerd (AIMSelect). Met deze techniek is het voor het eerst mogelijk de rol van B lymfocyten in dergelijke antitumor reacties goed te bestuderen. Hiervoor worden patiënten geselecteerd die een antitumor immuunreactie hebben doorgemaakt, waaruit vervolgens met de AIMSelect technologie monoklonale B cellijnen en antistoffen worden gegenereerd die specifiek gericht zijn tegen tumor antigenen. Na het karakteriseren van de antigeenspecificiteit van deze antistoffen kan vervolgens hun antitumor activiteit getest worden (in vitro en in muizenmodellen). Daarnaast zal bestudeerd worden in hoeverre de op deze manier geïdentificeerde antistoffen ingezet kunnen worden als diagnosticum (ter screening en/of ter evaluatie van het effect van een behandeling) en/of als therapeuticum.

In de huidige studie willen wij tumorspecifieke antistoffen isoleren en produceren met als doel:

- 1) de rol van B cellen in antitumor immuniteit verder te karakteriseren en
- 2) humane monoklonale antitumor antistoffen te genereren met diagnostische en therapeutische potentie.

Onderzoeksopzet

Door wederzijds contact tussen de kliniek, wetenschappelijke afdelingen en AIMM Therapeutics zijn plannen ontwikkeld om tegen verschillende tumoren antistoffen te ontwikkelen. Artsen die patiënten met die ziekten behandelen worden gevraagd deze mensen aan te spreken en ons onderzoek uit te leggen of de patiënt door te verwijzen naar de betrokken onderzoeksarts. Vervolgens zal aan de deelnemers worden verzocht eenmalig 55-65 ml bloed te doneren, af te nemen middels venapunctie. Uit deze afname worden B lymfocyten geïsoleerd die vervolgens met behulp van genetische modulatie (transductie van BCL-6 en BCL-xL, volgens de AIMSelect methode) in vitro geïmmortaliseerd worden. Op deze manier worden stabiele, monoklonale antistoffen producerende, antigeen-specifieke, B cel receptor positieve cellijnen gecreëerd. Deze B cellijnen worden gescreend op de aanwezigheid van specificiteit voor de tumor cellen van interesse en de cellijnen met de gewenste specificiteit worden vervolgens geselecteerd. De antistoffen geproduceerd door deze B cellijnen worden gekloneerd in

eiwitexpressie vectoren waardoor grote hoeveelheden tumorspecifieke antistoffen verkregen worden. Hiermee wordt vervolgens de specificiteit voor specifieke tumorcellen verder gekarakteriseerd, het antigeen gedetineerd en functionele experimenten uitgevoerd (bijvoorbeeld: of de antistof ook tumorcel dodende werking heeft in vitro of in vivo in tumormuizen modellen). Ook zullen essays ontwikkeld worden waarmee grotere patiënten groepen op de aanwezigheid van dezelfde tumorspecifieke antistoffen getest worden (voor deze tweede studie wordt overigens nu niet toestemming gevraagd). Details van deze techniek staan beschreven in Kwakkenbos ea, Nature Medicine 2010;16:123-128.

Ons onderzoek richt zich momenteel op 3 typen maligniteiten: hematologische maligniteiten, melanoom en gastro-intestinale tumoren.

Hematologische maligniteiten

Patiënten met een intermediate of high-risk acute leukemie ondergaan ter consolidatie van hun chemotherapeutische behandeling in de regel een allogene stamceltransplantatie (SCT). Doel van de transplantatie is het opwekken van een graft-versus-leukemie (GvL) reactie, een immuunreactie gemedieerd door donorlymfocyten en gericht tegen residuale of recidiverende leukemie cellen. Er zijn geen methoden beschikbaar om het optreden van een dergelijke GvL reactie te meten. Patiënten moeten het beloop afwachten en als 5 jaar na SCT de leukemie niet is gerecidiveerd mag aangenomen worden dat er zich een GvL reactie heeft voorgedaan. Wel is bekend dat patiënten die graft-versus-host ziekte (GvHD; een lymfocyten gemedieerde immuunreactie gericht tegen gezonde weefsels zoals lever, darm en/of huid van de patiënt) ontwikkelen het minste risico lopen op recidief van de leukemie. GvHD kent echter een hoge morbiditeit en mortaliteit. Het huidige project is van groot belang aangezien het er op is gericht a) de immunobiologie van graft-versus-host en graft-versus-leukemie reacties beter te begrijpen zodat beide van elkaar gescheiden kunnen worden (bijvoorbeeld door het ontwikkelen van leukemiespecifieke therapeutische antistoffen) en b) diagnostische testen te ontwikkelen (gebaseerd op monoklonale antistoffen) die op een kortere termijn na allogene SCT de aanwezigheid van een graft-versus-leukemie reactie en/of een preklinisch stadium van GvHD kunnen aantonen. Deze studiedoelen zullen bereikt worden door leukemie- en host-specifieke monoklonale antistoffen en B cellijnen te genereren waarmee de rol van B cellen in het ontwikkelen van GvH en GvL reacties bestudeerd worden en door leukemie/lymfoom en host -specifieke antistoffen te genereren met diagnostisch en therapeutische potentie.

Melanoom

Bij enkele zeldzame patiënten met melanoom wordt spontane regressie van de tumor gezien. Algemeen wordt aangenomen dat T cellen hier een belangrijke rol in spelen, maar in het serum van enkele patiënten met spontane tumorregressie zijn in het verleden tumorspecifieke antistoffen aangetoond. De exacte rol van B lymfocyten in de antimelanoom immuunreactie is echter tot nu toe onderbelicht. In het huidige project zullen we (op de hierboven beschreven wijze) de rol van tumorspecifieke B cellen karakteriseren, melanoomspecifieke

monoklonale antistoffen genereren en het potentiële therapeutische effect van deze antistoffen in vitro en in vivo (in muizenmodellen) bestuderen.

Gastro-intestinale tumoren

Pancreascarcinoom is één van de meest agressieve gastro-intestinale maligniteiten: bij diagnose is de ziekte vaak al gemetastaseerd en de mediane 5-jaars overleving van patiënten is 10-20%. Ook het oesophagus carcinoom wordt gekenmerkt door een zeer slechte prognose. De noodzaak om nieuwe, meer werkzame behandelmethoden te ontwikkelen voor dergelijke maligniteiten is dan ook zeer hoog. Er is weinig bekend over de tumorimmunologie van gastro-intestinale tumoren zoals het pancreascarcinoom en het oesophaguscarcinoom. Ons project richt zich op het detecteren van tumorspecifieke B cellen met als doel tumorspecifieke antistoffen te produceren.

Inschatting van belasting en risico

Risico voor deelnemers:

Te verwaarlozen (een venapunctie kan een hematoom veroorzaken).

Belasting:

Eenmalige afname van 55-65 ml bloed.

Contactpersonen

Publiek

AIMM Therapeutics BV

Meibergdreef 59
Amsterdam 1105 BA
NL

Wetenschappelijk

AIMM Therapeutics BV

Meibergdreef 59
Amsterdam 1105 BA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

o patiënten die in verband met een hematologische maligniteit (leukemie of lymfoom) een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan en waarvan op basis van klinische gronden en criteria bekend is of aangenomen mag worden dat zij graft-versus-host ziekte hebben doorgemaakt en/of een graft-versus-leukemie reactie hebben ontwikkeld; òf
o patiënten met een melanoom die spontane dan wel therapiegeïnduceerde tumorregressie laten zien, bij voorkeur in combinatie met symptomen van autoimmunitet zoals vitiligo; òf
o patiënten met een gastro-intestinale tumor (bijvoorbeeld pancreascarcinoom of oesophaguscarcinoom) die een trager dan gemiddeld ziekteverloop hebben dan wel een resectie van hun tumor hebben ondergaan waarna ze langer dan gemiddeld tumorvrij blijven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen

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: 23-05-2013
Aantal proefpersonen: 75
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2013
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	ID
CCMO	NL42718.018.12