

Adoptieve T-cel receptor therapie ter behandeling van recidief hepatocellulair carcinoom na levertransplantatie: een pre-klinische haalbaarheid studie

Gepubliceerd: 28-10-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Isoleren en valideren van TCRs welke exclusief lever antigenen herkennen in de context van ontvanger HLA-molecule (LSARH) op het oppervlak van de tumorcellen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47991

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATTRACT

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Auto-immuunziekten
- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Leverkanker; Primair Levercelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adoptieve T-cel therapie, Hepatocellulair carcinoom, Immunotherapie, Levertransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(een serie van) TCR(s) met een hoge affiniteit en exclusieve herkenning van lever antigenen gepresenteerd in de context van HLA moleculen van de ontvanger van de transplantatielever, welke in de toekomst veilig gebruikt kunnen worden in klinische onderzoeken naar de behandeling van recidief HCC na levertransplantatie middels adoptieve T cel therapie.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Levertransplantatie (LTx) is een steeds vaker voorkomende indicatie voor de behandeling van hepatocellulair carcinoom (HCC). Ondanks de LTx zijn percentages van recidief HCC hoog en is er daarmee ook sprake van een infauste prognose. Vanuit immunologisch oogpunt is de situatie post-transplantatie zeer interessant aangezien donor en ontvanger van de transplantatielever een verschillende Human Leukocyte Antigen (HLA)-achtergrond hebben. Het doel van deze pre-klinische studie is de isolatie van T cell receptoren (TCRs) die specifiek gericht zijn tegen lever-specifieke antigen in de context van ontvanger HLA-moleculen welke na levertransplantatie nog in resttumorweefsel tot expressie worden gebracht.

In de behandeling van kanker is adoptieve T cell therapie middels gemanipuleerde antigeen-specifieke TCRs bewezen haalbaar en effectief. Recentelijk is eveneens de behandeling van recidief HCC na levertransplantatie beschreven middels gemanipuleerde T cellen welke een Hepatitis B virus

(HBV)-specifieke TCR tot expressie brachten. Echter, in laag-endemische gebieden voor HBV (de Westerse maatschappij) zal deze behandeling voor HCC specifiek gericht tegen HBV-antigenen slechts een beperkte impact hebben.

Onze hypothese is dat genetisch gemanipuleerde TCRs welke gericht zijn tegen lever-specifieke antigenen in de context van ontvanger HLA-moleculen (LSARH) veilig en geschikt zijn voor adoptieve T cel therapie ter voorkoming van recidief HCC na levertransplantatie in alle HCC-patiënten, ongeacht de etiologie.

Doel van het onderzoek

Isoleren en valideren van TCRs welke exclusief lever antigenen herkennen in de context van ontvanger HLA-molecule (LSARH) op het oppervlak van de tumorcellen.

Onderzoeksopzet

De expressie van voorgeselecteerde non-secretoire lever-specifieke antigenen zal ex vivo worden gevalideerd in gezonde lever en HCC weefsels (welke reeds beschikbaar zijn). In silico gepredicteerde HLA-epitopen van de gevalideerde antigenen zullen in vitro worden getest op HLA-binding en immunogeniciteit om zo de peptides te selecteren welke het meest potent zijn in de inductie van T cel responsen.

Een cohortstudie bestaande uit AIH patiënten (N=35) zal worden uitgevoerd aangezien deze patiënten zeer waarschijnlijk beschikken over grote aantallen van circulerende LSARH-specifieke T cellen. Perifere mononucleaire bloedcellen (PBMCs) van 35 AIH patiënten zullen in co-cultuur gebracht worden met de meest potent gebleken peptides en T cel ondersteunende cytokines om zo LSARH-specifieke T cellen te verrijken. T cellen met peptide-HLA verwante TCRs welke responderen op peptide stimulatie zullen worden gesorteerd. De bijbehorende TCR zal worden gesequenced. Daaruitvolgende TCR genen zullen worden gekloneerd in virale vectoren om zo de TCR middels virale transductie in lymfocyten tot expressie te brengen. Daaropvolgend zullen de T cellen in vitro getest worden op lever/tumor specificiteit en de afwezigheid van kruisreactiviteit.

Inschatting van belasting en risico

Interventie: invasieve meting van 80mL bloed afgenomen op de polikliniek gedurende reguliere controles. Er wordt van de behandeling geen voordeel en geen risico voor de patiënten verwacht. Hopelijk kunnen de resultaten van deze studie in de toekomst gebruikt worden ten faveure van HCC patiënten na levertransplantatie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
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 welke gediagnosticeerd zijn met een auto-immuun hepatitis
- Leeftijd: 18 jaar of ouder
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Patiënten met huidig gebruik van immuunsuppressive middelen/medicatie, niet anders gespecificeerd
- Patiënten welke een immuungecompromiteerde medische conditie hebben, niet anders gespecificeerd
- Patiënten welke deelname aan de desbetreffende studie weigeren (weigeren van bloeddonatie)
- Patiënten die omwille van medische redenen, door de behandelend arts, niet fit geacht worden voor deelname aan de desbetreffende studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2019

Aantal proefpersonen: 35

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2019

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	NL70521.078.19