

De rol van de CD200-CD200R as in humane sepsis-geassocieerde immuunparalyse (SIMPA studie)

Gepubliceerd: 07-08-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Overall doel van de studie: Te onderzoeken wat de rol van de CD200/CD200R as is op de responsiviteit van volbloed, perifere mononucleaire bloedcellen en neutrofielen op een pro-inflammatoire stimulus tijdens immuunparalyse bij sepsis patiënten....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sepsis-geassocieerde IMmunoPAlyse (SIMPA studie)

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Bacteriële infectieziekten

Synoniemen aandoening

bloedvergiftiging, sepsis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunoparalyse, inflammatie, negatieve immuun receptor, sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- eiwit concentraties van cytokines / ontstekingsmediatoren (o.a. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , IL-8, IL-10 en TFG- β) na ex vivo stimulatie (met en zonder een CD200 as (ant)agonist)
- mRNA concentraties van cytokines / ontstekingsmediatoren (o.a. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , IL-8, IL-10 en TFG- β) na ex vivo stimulatie (met en zonder een CD200 as (ant)agonist)

Secundaire uitkomstmaten

1)

- expressie van immuunreceptoren op het celoppervlak zoals CD200R en CD200 via directe flow cytometrie (eiwit niveau) (in sepsis patiënten versus gezonde vrijwilligers)
- mRNA expressie van immuunreceptoren zoals CD200R en CD200 (in sepsis patiënten versus gezonde vrijwilligers)
- het vaststellen van oorzakelijke of bijdragende factoren die de expressie veranderen (o.a. signaal pathways)
- concentraties van cytokine / ontstekingsmediatoren in het bloed (o.a. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , IL-8, IL-10 en TFG- β)

2) de correlatie tussen CD200(R) expressie en SOFA scores, CD200R expressie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis (bloedvergiftiging) vormt een grote medische uitdaging en heeft een hoge morbiditeit en mortaliteit. Veel niet-overlevenden overlijden in een latere fase van sepsis in een staat van functioneel falen van de cellulaire immuniteit, ook wel **immuunparalyse** (of immuunsuppressie of anergie) genoemd. Mogelijk draagt deze sepsis gerelateerde immuunparalyse bij aan de vergrote gevoeligheid voor nosocomiale (in het ziekenhuis opgelopen) infecties en late mortaliteit van septische patiënten die de eerste acute fase van sepsis hebben overleefd. Dit kan beschouwd worden als een marker voor immuundepressie die vaak na de acute hyperinflammatoire fase van sepsis optreedt.

De verminderde respons van bloedcellen heeft betrekking op monocyten, granulocyten en lymfocyten. Monocyt reactiviteit is onderzocht in kweken van geïsoleerde cellen en in experimenten met volbloed. In beide systemen is de capaciteit om tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin (IL)-1 en andere pro-inflammatoire mediators te produceren aanzienlijk kleiner in patiënten met sepsis. De productie van IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) door monocyten was opvallend genoeg niet verminderd tijdens Gram-negatieve infectie, suggererend dat **immuunparalyse** niet een algemene downregulatie is van de productie van cytokines, maar een zinvolle aanpassing van de gastheer naar een meer anti-inflammatoir fenotype. Uit patiënten met sepsis geïsoleerde granulocyten lieten een vergelijkbaar verminderde respons op restimulatie met bacteriële antigenen zien, blijkende uit een afgenomen vrijgekomen hoeveelheid van IL-1 beta (β) and IL-8. Ook lymfocyten scheidden minder pro-inflammatoire cytokines uit. Verder is er aangetoond met experimenteel geïnduceerde immuunparalyse dat gezonde (humane) proefpersonen een sterk verminderde interferon (IFN)-gamma (γ) productie en respons hebben.

De onderliggende mechanismes van immuunparalyse zijn nog niet volledig opgehelderd. Mogelijk zijn anti-inflammatoire cytokines - en IL-10 en transforming growth factor (TGF)- β in het bijzonder - hierbij betrokken. Plasma van sepsis patiënten verkleinde de capaciteit van normale monocyten om TNF- α uit te scheiden en IL-10 is een belangrijke speler van dit immuunsuppressieve effect in **septisch** plasma. TGF- β is een oorzakelijke mediator van verminderde splenocyt reactiviteit gebleken in een diermodel van sepsis. Andere mediators die vrijkomen tijdens de initiële hyperinflammatoire fase van sepsis die mogelijk bijdragen aan de daarop volgende hyporesponsiviteit van bloedleukocyten zijn o.a. catecholamines, glucocorticoiden en prostaglandines.

Immuunparalyse draagt mogelijk bij aan de vergrote gevoeligheid voor

nosocomiale infecties en late mortaliteit van patiënten die de initiële fase van sepsis overleefd hebben. Er zijn dan ook strategieën ontwikkeld om de immuunfunctie te herstellen en dit is voor een deel getest in patiënten met sepsis. Cytokines die de monocyt deactivatie in vitro en in diermodellen konden herstellen zijn IFN- γ en granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). Er is een pilot studie uitgevoerd waarbij recombinant IFN- γ werd toegediend aan patiënten met sepsis en waarbij *immuunparalyse* werd gedefinieerd als de aanwezigheid van $< 30\%$ human leukocyte antigen - antigen d related (HLA-DR) positieve monocyten gedurende ten minste twee dagen. Negen patiënten werden dagelijks behandeld met subcutane injecties van IFN- γ tot dat $> 50\%$ van hun monocyten HLA-DR positief waren gedurende drie opeenvolgende dagen. IFN- γ behandeling herstelde de TNF productie capaciteit van monocyten en was niet geassocieerd met bijwerkingen. Ondanks dat in deze kleine ongecontroleerde studie de werkzaamheid van IFN- γ niet kon worden vastgesteld, was het aanmoedigend dat acht patiënten herstelden van de sepsis kort na de behandeling. In een kleine gecontroleerde studie met 60 kinderen met neutropenie en sepsis was een dagelijkse injectie met recombinant GM-CSF gedurende zeven opeenvolgende dagen geassocieerd met een toename van de neutrofielen en een verlaagde mortaliteit (drie van de 30 van de GM-CSF groep versus negen van de 30 in de controle groep).

De cluster of differentiation (CD)200 receptor (CD200R) is een remmende receptor die bijdraagt aan het controleren van de immuun respons. CD200R komt tot expressie op m.n. myeloïde cellen zoals monocyten, macrofagen, granulocyten en ook op lymfocyten. In myeloïde cellen is het aangetoond dat de binding van CD200 aan CD200R leidt tot intracellulaire CD200R signaling, wat resulteert in afname van de inflammatie via een unieke inhiberende pathway middels een directe interactie met de adaptor eiwitten downstream van tyrosine kinase 2 en in daarop volgende recruitment en activatie van Ras GTPas-activerend eiwit. Splenocyten van CD200R knockout (KO) muizen (muizen deficiënt in CD200R) hebben verlaagde LPS geïnduceerde TNF- α en IL-12 supernatant concentraties in vergelijking met die van wild-type muizen. Toevoeging van CD200Fc leidde niet tot onderdrukking van TNF- α en IL-12 supernatant waardes van LPS gestimuleerde splenocyten van KO muizen, in tegenstelling tot die van wild-type muizen. Verder veroorzaakt (farmacologische of genetische) blokkade van dit inhiberende immuun ligand-receptor paar (CD200/CD200R) in in vivo experimenten een vergrote gevoeligheid voor chronische (steriele) ontstekingsziektes (bv. collageen geïnduceerde arthritis, autoimmuun encefalomyelitis), wat een in vivo immunosuppressief effect van deze receptor paar pathway suggereert. In een Gram-negatief (meningitis) infectiemodel beschermt CD200 de gastheer door de ontsteking te remmen. In deze studie hebben muizen zonder CD200 - in vergelijking met muizen mét CD200 - een vergrote mortaliteit, geassocieerd met meer ontsteking. Van der Vlist et al. van onze (LTI) onderzoeksgroep heeft recent ontdekt dat de signaal transductie keten van CD200R kan switchen van inhiberend naar stimulerend afhankelijk van de omgeving. Op dit moment is de rol van CD200-CD200R pathway in sepsis geassocieerde immuunparalyse niet bekend. Onze hypothese is dat de CD200-CD200R pathway aan sepsis geïnduceerde

immuunparalyse ten grondslag ligt door de responsiviteit van leukocyten te remmen.

Doel van het onderzoek

Overall doel van de studie:

Te onderzoeken wat de rol van de CD200/CD200R as is op de responsiviteit van volbloed, perifere mononucleaire bloedcellen en neutrofielen op een pro-inflammatoire stimulus tijdens immuunparalyse bij sepsis patiënten.

Primaire doel:

Te evalueren wat het effect is van remming of stimulatie van de CD200/CD200R as op de hyporesponsiviteit van volbloed, perifere mononucleaire bloedcellen en neutrofielen op een pro-inflammatoire stimulus tijdens immuunparalyse bij sepsis patiënten (m.a.w.; kunnen we de hyporesponsiviteit herstellen door de CD200/CD200R as te targeten?)

Secundaire doelen:

- de mate van CD200(R) expressie op het oppervlak van monocytten, lymfocyten en neutrofielen vast te stellen tijdens immuunparalyse en de onderliggende mechanismes te ontrafelen.
- te testen of de CD200(R) expressie is gecorreleerd aan de mate van ernst van de ziekte (Sequential sepsis-related Organ Failure Assessment; SOFA score) en of er een verschil in expressie is tussen overlevenden en niet-overlevenden.

Onderzoeksoptzet

Observationeel onderzoek

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de bloedafname uit een lijn die reeds is ingebracht is minimaal invasief en heeft een te verwaarlozen risico op schade/nadelige effecten voor de proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100

Utrecht 3508 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3508 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)

- nieuw gediagnosticeerde sepsis zoals gedefinieerd in het protocol
- 18 jaar of ouder
- in staat om de studie informatie te begrijpen en om de informed consent te tekenen (als alternatief kan een vertegenwoordiger dit doen)
- bereid en volgens de onderzoeker in staat om de studie procedures te volgen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- immunosuppressieve therapie voor opname op de IC en dus voor er bloed kan worden afgenomen
- zwangerschap
- borstvoeding
- bekend met een actieve HIV, HBV or HCV infectie

- continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH)
- stollingsziekte
- thuisbeademing
- inclusie in een klinische interventie trial waarbij de interventie redelijkerwijs kan interfereren met de uitkomsten van deze studie
- opname gedurende langer dan 2 weken op een afdeling voor de IC opname

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2019
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL65412.041.19