

Studie naar de expressie van en immuniteit tegen neoantigenen in patiënten met constitutioneel mismatch repair deficientie (CMMR-D) syndroom

Gepubliceerd: 20-07-2020 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Door middel van deze exploratieve studie willen we antwoord krijgen op de volgende vragen: • Welke neoantigenen en mogelijke targets voor immuuntherapie komen tot expressie in tumoren en premaligne laesies van CMMRD patiënten? • Hebben CMMRD patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON49277

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Immuniteit tegen neoantigenen in CMMR-D

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

bi-allelisch Lynch syndroom, Biallelisch MisMatch Repair Deficientie (BMMRD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KiKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CMMR-D, immuniteit, neoantigenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is om de aanwezigheid van neoantigenen in tumoren van CMMR-D patienten in kaart te brengen en om reeds aanwezige immuunreponsen tegen deze neoantigenen te evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CMMRD

Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD) wordt veroorzaakt door een mutatie op beide kopieën van een van de DNA mismatch repair (MMR) genen. Dragers van deze mutaties hebben grote kans om op kinderleeftijd verschillende tumoren te ontwikkelen. Patiënten die een eerste maligniteit overleven ontwikkelen vaak een tweede of zelfs derde kanker. Helaas kan intensieve screening van kinderen met CMMRD niet garanderen dat maligniteiten op tijd ontdekt worden.

De MMR-mutaties hebben tot gevolg dat veranderde eiwitten (*neoantigenen*) tot expressie komen in de tumoren. Deze neoantigenen komen alleen tot expressie op de tumorcellen en niet op gezonde cellen en kunnen door het afweersysteem herkend worden als lichaamsvreemd, waardoor een antitumor afweer respons kan optreden die de tumor opruimt.

DC vaccinatie

Dendritische cellen (DCs) spelen een centrale rol in het afweersysteem. Tijdens een infectie worden DCs geactiveerd, waarna ze in de lymfeklieren specifieke

killer T cellen stimuleren. Bij DC vaccinatie wordt gebruik gemaakt van deze eigenschap van DCs: patiënten worden geïnjecteerd met DCs beladen met tumor eiwitten, met als doel tumor-specifieke killer T cellen te activeren, die de tumorcellen zullen vernietigen. In experimentele klinische studies heeft deze aanpak geleid tot effectieve anti-tumor afweerreacties en verhoogde overleving in patiënten met melanoom. In gezonde dragers van het Lynch syndroom, die een enkele mutatie in het DNA mismatch repair systeem hebben, heeft DC vaccinatie geleid tot inductie van T cellen tegen neoantigenen, zonder ernstige bijwerkingen.

DC vaccinatie van CMMRD

Voor het ontwikkelen van een preventieve behandeling van kinderen met CMMRD, waarbij we door het opwekken van een afweerreactie tegen neoantigenen het ontstaan van nieuwe tumoren willen voorkomen, is meer kennis nodig van de aanwezigheid van neoantigenen en afweerreacties in tumoren van CMMRD patiënten. Hiervoor willen we een exploratieve studie opzetten waarbij we in tumoren en premaligne laesies van CMMRD patiënten op zoek gaan naar neoantigenen, waartegen we in een vervolgstudie een DC vaccin willen ontwikkelen. Daarnaast zullen we onderzoeken of in CMMRD patiënten al afweerreacties tegen neoantigenen aanwezig zijn, die door DC vaccinatie versterkt kunnen worden. Dit gaan we doen door bloed af te nemen bij deze patiënten en de afweercellen daaruit te isoleren en hun frequentie en specificiteit te karakteriseren. De resultaten zullen in een vervolgstudie direct vertaald worden in de ontwikkeling van een preventief DC vaccin voor kinderen met CMMRD.

Doel van het onderzoek

Door middel van deze exploratieve studie willen we antwoord krijgen op de volgende vragen:

- Welke neoantigenen en mogelijke targets voor immuuntherapie komen tot expressie in tumoren en premaligne laesies van CMMRD patiënten?
- Hebben CMMRD patiënten van nature al afweerreacties tegen neoantigenen?

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multi-center onderzoek met één studie-arm.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek anders dan die van reguliere bloedafname. De belasting voor de proefpersonen is minimaal omdat de bloedafname plaatsvindt tijdens reguliere bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met genetisch aangetoond Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD)
- Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke vorm van comorbiditeit die interfereert met de veilige afname van extra bloed
- Het hebben van bezwaar tegen het bewaren van het gecodeerd opgeslagen lichaamsmateriaal

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-03-2021

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL73648.091.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-04-2023

Totaal aantal deelnemers: 10

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries