

Immuniteit tegen het leverstadium van *Plasmodium falciparum* in perifere en weefsel-residente immuuncellen

Gepubliceerd: 18-05-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

(Protocol Section 2) Primaire doelen: Ontwikkeling van een in vitro model om de herkenning en doding van met *P. falciparum* geïnfecteerde hepatocyten te bestuderen met: -CSP-specifieke cytolytische CD8+ T cellen -Lever en perifere lymfocyten Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49766

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Leverstadium T cel en aangeboren cellulaire immuniteit

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, *Plasmodium falciparum*

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aangeboren afweer, lever, malaria, T cell

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

(Protocol Section 8)

Ontwikkeling van een in vitro model om de herkenning en doding van met *P. falciparum* geïnfecteerde hepatocyten te bestuderen met:

- CSP-specifieke cytolytische CD8+ T cellen
- Lever en perifere lymfocyten

Secundaire uitkomstmaten

(Protocol Section 8)

Secundaire studie-eindpunten:

- Herkenning (expressie van IFN γ en CD107a) en doden (lysis of apoptose) van met *P. falciparum* geïnfecteerde hepatocyten door cytolytische CD8 + T-cel lijn
- Verschillen in herkenning en doden van met *P. falciparum* geïnfecteerde hepatocyten tussen lever-residente en perifere bloedlymfocyten
- Identiteit van de individuele lymfocyten (sub) populaties die bijdragen aan de herkenning en het doden van met *P. falciparum* geïnfecteerde hepatocyten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria wordt veroorzaakt door *Plasmodium falciparum* parasieten en vormt een grote belasting voor de volksgezondheid in endemische gebieden, voornamelijk voor kinderen en zwangere vrouwen. De levenscyclus van de parasiet begint met een beet van een geïnfekteerde mug, die sporoziet-stadium parasieten injecteert die zich verplaatsen naar de lever en in levercellen ontwikkelen voor ~6-7 dagen. Het leverstadium verloopt zonder symptomen. Het ontwikkelen van steriele immuniteit tegen het leverstadium van de malariaparasiet resulteert in het voorkomen van verdere pathologie en vormt daarom de basis voor veel vaccin kandidaten. De conventionele vaccinatie strategieën om immuniteit tegen het lever-stadium te genereren zijn tot nu toe echter niet erg succesvol en een beter begrip van hoe immuniteit plaatsvindt in de lever is nodig om het design van toekomstige vaccins te verbeteren.

We hebben recent een in vitro model ontwikkeld voor de leverstadium ontwikkeling van *P. falciparum* parasieten gebruik makend van geïsoleerde humane hepatocyten verkregen uit lever secties van patiënten die medisch-geïndiceerde operaties ondergaan. Dit model is door ons succesvol gebruikt om de aspecten van de lever-stadium biologie te onderzoeken. Daarnaast zijn we in staat geweest om lever-residente immuuncellen te isoleren en het fenotype en de functie te bestuderen in dezelfde lever secties.

In muis en humane studies, cytolytische CD8+ T-cellen zijn belangrijk voor steriele immuniteit. Eén van de natuurlijke targets van cytolytische immuniteit tegen het lever-stadium is circumsporozoïte eiwit (CSP). We hebben een klonale HLA-A2 beperkte CSP-specifieke cytolytische T-cel lijn ontwikkeld die in staat is om cellen te lyseren die kunstmatig zijn geladen met CSP, echter is dit niet aangetoond voor hepatocyten geïnfekteerd met *P. falciparum* parasieten. Het aantonen van functionele activiteit van deze T-cel lijn tegen geïnfekteerde hepatocyten zou het mogelijk maken om een grote hoeveelheid andere vragen onderzoeken die zeer relevant zijn voor malaria immuniteit. De bijdrage van andere cellen in de immuniteit tegen het lever-stadium van malariaparasieten is nog minder goed begrepen. De lever micro-omgeving is rijk aan aangeboren immuun cellen, voornamelijk natural killer (NK) cellen en gd T-cellen. In muis studies is aangetoond dat beide celtypen een rol spelen in bescherming tegen malaria. Het is onduidelijk hoe deze cellen invloed hebben op lever-stadium immuniteit.

In deze studie zullen we gebruik maken van het in vitro humane verse levercel model voor *P. falciparum* leverstadium infectie in combinatie met zowel de CSP-specifieke cytolytische T-cel kloon en lymfocyten uit het perifere bloed en de lever van de donor om te onderzoeken of humane immuun cellen in staat zijn om een functionele response tegen lever-residente *P. falciparum* parasieten te ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

(Protocol Section 2)

Primaire doelen:

Ontwikkeling van een in vitro model om de herkenning en doding van met *P. falciparum* geïnfecteerde hepatocyten te bestuderen met:

- CSP-specifieke cytolytische CD8+ T cellen
- Lever en perifere lymfocyten

Secundaire doelen:

- Om de herkenning en het doden van met *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten door CSP-specifieke cytolytische CD8 + T-cellijnen te bepalen
- Om de verschillen in herkenning en doden van *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten te bepalen tussen lever-residente en perifere lymfocyten
- Om de individuele lymfocyten (sub) populaties te identificeren die bijdragen aan de herkenning en het doden van *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten

Verkennde doelstellingen:

- Om te bepalen op welk tijdstip tijdens de intra-hepatocyttaire ontwikkeling (vroeg, midden of laat) *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten het meest optimaal worden herkend en gedood
- Om het verschil in herkenning en het doden van *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten tussen parasietstammen te bepalen
- Om de herkenning en het doden van *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten in verschillende zonale hepatocyten te vergelijken
- Het karakteriseren van immunologische routes betrokken bij de herkenning en het doden van *P. falciparum*-geïnfecteerde hepatocyten door lymfocyten (sub-) populaties

Onderzoeksopzet

(Protocol Section 3)

Dit is een door de hoofdonderzoeker geïnitieerd, verkennend onderzoek.

Deelnemers worden geworven via een bestaande samenwerking met de afdeling Chirurgie. Voor het huidige onderzoek zal bij de initiële poliklinische visite ter voorbereiding van de leveroperatie schriftelijke toestemming worden verkregen en zal 6 ml bloed worden afgenomen om te bepalen of de deelnemer het HLA-A2-fenotype heeft dat compatibel is met de cytolytische CD8+ T-celijn. Onmiddellijk voorafgaand aan de operatie wordt 24 ml bloed afgenomen, via een bestaande intraveneuze of arteriële lijn voor isolatie van mononucleaire cellen in perifeer bloed (PBMC's). Geen enkele onderzoeksprocedure zal interfereren met de routine klinische zorg van de deelnemers voor hun onderliggende ziekte.

Hepatocyten zullen worden geïsoleerd uit een deel van het beschikbare leverweefsel voor in vitro *P. falciparum*-cultuur en lymfocyten van het (semi-)aangeboren immunsysteem zullen worden geïsoleerd uit het resterende leverweefsel en uit PBMC's. Bij deelnemers die HLA-A2 tot expressie brengen,

zullen in vitro hepatocyten culturen worden gebruikt om de herkenning en het doden van intra-hepatocyttaire parasieten door de CD8+ T cellijn te beoordelen. Bij alle proefpersonen met voldoende materiaal zullen we de herkenning en het doden van intra-hepatocyttaire parasieten door lever-residente en perifere lymfocyten van het (semi-)aangeboren immunsysteem beoordelen met behulp van verschillende immunologische technieken.

Inschatting van belasting en risico

(Protocol Section 11)

Er is geen direct voordeel voor participanten van de studie. Malaria vormt een groot risico voor de wereldwijde gezondheid en een vaccin is dringend nodig om de ziektelast te bestrijden. Ontwikkeling van een vaccin tegen het lever stadium voorkomt malaria-gerelateerde morbiditeit en sterfte volledig. Helaas is er nog weinig bekend over immuniteit tegen het lever-stadium. Een in vitro leverstadium model om immuniteit tegen *P. falciparum* parasieten in de lever te onderzoeken zou het veld vooruit brengen door middel van diepgaand onderzoek naar factoren die samenhangen met bescherming en die de immuun respons van de gastheer kunnen modificeren.

In de voorgestelde studie, zal er van volwassenen die ingepland zijn voor een medisch-geïndiceerde gedeeltelijke lever resectie vanwege een onderliggende ziekte eenmalig 6mL bloed worden afgenomen om het HLA-A2 fenotype te bepalen en zal er 24mL bloed worden afgenomen op de dag van de operatie, waar mogelijk door middel van een bestaande intraveneuze of arteriële lijn. De geassocieerde risico's zijn gering. Het leverweefsel verkregen voor deze studie zou anders worden weggegooid als medische afval en vormt daarmee geen extra risico voor de participanten.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 28
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 28
Nijmegen 6500HB
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 (M/V) ouder dan 18 jaar die om medische redenen een gedeeltelijke lever resectie ondergaan voor een onderliggende ziekte en schriftelijke toestemming hebben verleend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die in de laatste drie maanden immunosuppressieve en/of cytostatische middelen hebben gebruikt, met uitzondering van steroïden die uitwendig of via inhalatie gebruikt worden. Patiënten waarvan bekend is dat ze geïnfecteerd zijn met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) of hepatitis C virus (HCV), of een andere klinisch relevante immunodeficiëntie status hebben.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-12-2022

Aantal proefpersonen: 45

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2024

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

CCMO

ID

NL72410.091.19