

TNFR2 Agonisme en Ex Vivo Expansie van Regulaire T Cellen van Patiënten met Auto-immuunziekte of Inflammatoire Ziekte

Gepubliceerd: 01-03-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

In de huidige *proof of principle* studie luidt de hypothese dat ex vivo expansie van Treg*s afkomstig van patiënten met een prototypisch voorbeeld van het spectrum van auto-immuunziekte of inflammatoire aandoeningen (SLE, AAV, MS of ZvC) mogelijk...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TNFR2 Agonisme en Ex Vivo Expansie van Regulaire T Cellen

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen
- Auto-immuunziekten
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

'AAV'; 'Ziekte van Crohn', 'MS'; 'Systemic lupus erythematosus', 'Multiple sclerose', 'SLE'; 'ANCA-geassocieerde vasculitides', 'ZvC'

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Auto-immuunziekte, Ex vivo expansie, Regulatorische T-lymfocyten, TNFR2 agonisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomsten van de huidige studie zijn de volgende: Eerst zullen wij de mate van in vitro proliferatie van MACS-geïsoleerde regulatorische T cellen als respons op het ex vivo expansie protocol bepalen (interleukine-2, monoclonale antistoffen anti-CD3 en anti-CD28, rapamycine en het monoclonale anti-TNFR2 antilichaam MR2-1). De mate van proliferatie van Treg*s afkomstig van gezonde individuen zal als standaard dienen, met welke de proliferatie van Treg*s afkomstig van patiënten met auto-immuunziekte/inflammatoire aandoening vergeleken zal worden. Vervolgens zal de suppressieve capaciteit van de geëxpandeerde Treg*s door middel van een suppressie assay geanalyseerd worden. In deze assay worden verschillende ratio*s van Treg*s en responder T cellen samen geïncubeerd en wordt de proliferatie van de responder T cellen gemeten. De suppressieve capaciteit van de Treg*s kan vervolgens als functie uitgedrukt worden, afhankelijk van de ratio van Treg*s tot responder cellen (dose-response curve). Deze functie vergemakkelijkt de identificatie van de effectieve dosis (ED) die nodig is om 50% van de responder cellen te weerhouden van proliferatie (ED50). Verder zal het supernatant van de suppressie assay onderzocht worden

voor de aanwezigheid van cytokines.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomsten van de huidige studie zijn de volgende: het fenotype (intra-/extracellulair) van de Treg*s zal geanalyseerd worden om de Treg populatie verkregen van de zieke participanten te kunnen beschrijven en de mate van homogeniteit voor en na expansie in kaart te kunnen brengen. Voor dit doeleinde zullen verschillende karakteristieke oppervlakte- en intracellulaire markers onderzocht worden. Verder zal de stabiliteit van de geëxpandeerde Treg*s geanalyseerd worden door (i) de geëxpandeerde cellen bloot te stellen aan een kunstmatige pro-inflammatoire omgeving en de cytokine secretie in kaart te brengen, (ii) de mate van demethylatie van het DNA-gebied *T-Cell Specific Demethylated Region* (TSDR) te analyseren en (iii) de expressie van karakteristieke, effector T cel-geassocieerde transcriptiefactoren als respons op blootstelling aan een pro-inflammatoire omgeving te evalueren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De bestaande immunosuppressieve behandelingen voor auto-immuunziekten en inflammatoire aandoeningen focussen voornamelijk op de inhibitie van het pro-inflammatoire respons. Helaas zijn potentieel zware bijwerkingen aan deze uiterst effectieve behandelingen verbonden. De ex vivo expansie en daaropvolgende re-administratie van autologe regulatoire T lymfocyten (Treg*s) is veel belovend in de zoektocht naar alternatieve, minder toxische en specifiekere therapeutische benaderingen. Echter is aangetoond dat de Treg*s die door het huidige ex vivo expansie protocol verkregen worden, onvoldoende stabiel en homogeen zijn, waardoor de transitie van deze benadering naar de kliniek bemoeilijkt wordt. Recent is aangetoond dat het agonistisch werkende monoclonale anti-TNFR2 antilichaam MR2-1 een belangrijke toevoeging aan het huidige ex vivo expansie protocol is, op grond van het vermogen van MR2-1 om de

ex vivo proliferatie, suppressieve capaciteit, homogeniteit en stabiliteit significant te verhogen. Tot op heden zijn deze voordelige effecten van MR2-1 echter alleen in Treg*s van gezonde individuen aangetoond. Daarom moet het effect van MR2-1 op Treg*s afkomstig van zieke individuen aangetoond worden. In deze *proof of principle* studie wordt de hypothese gesteld dat ex vivo expansie van Treg*s afkomstig van patiënten met een auto-immuunziekte of inflammatoire aandoening (systemisch lupus erythematosus (SLE), ANCA-geassocieerde vasculitides (AAV), multiple sclerose (MS) of ziekte van Crohn (ZvC)) middels de TNFR2 agonist MR2-1 op dezelfde manier haalbaar is als aangetoond in Treg*s van gezonde individuen, en dus tot verbeterde proliferatie, hogere suppressieve capaciteiten, toegenomen homogeniteit en hoge stabiliteit zal leiden.

Doel van het onderzoek

In de huidige *proof of principle* studie luidt de hypothese dat ex vivo expansie van Treg*s afkomstig van patiënten met een prototypisch voorbeeld van het spectrum van auto-immuunziekte of inflammatoire aandoeningen (SLE, AAV, MS of ZvC) mogelijk is middels de TNFR2 agonist MR2-1 en vergelijkbaar is met de ex vivo expansie van Treg*s van gezonde individuen. Verder wordt verwacht dat de toevoeging van MR2-1 aan het ex vivo expansie protocol tot Treg*s met een hoge suppressieve capaciteit, toegenomen homogeniteit en hoge stabiliteit zal leiden, onafhankelijk van de onderliggende ziekte.

Onderzoeksopzet

Een *proof of principle* studie zal worden uitgevoerd, waarin vier studiegroepen met een prototypische auto-immuunziekte of inflammatoire aandoening zullen worden bestudeerd (SLE, AAV, MS en ZvC), elk bestaand uit 12 participanten ($N_{\text{total}} = 48$ patiënten). Een vijfde studiegroep zal bestaan uit 12 individuen als gezonde controles. Van elke participant zal éénmalig veneus bloed afgenomen worden (100 mL): het afgenomen bloed zal dienen als bron voor (i) Treg*s (CD4+CD25+CD127^{low}) voor de ex vivo expansie (duur 7 dagen) en (ii) responder T cellen die benodigd worden voor de suppressie assay (duur 4 dagen), die ingezet wordt na expansie van de Treg*s. In deze suppressie assay worden de responder T cellen samen met de geëxpandeerde Treg*s geïncubeerd. Hierdoor kan de suppressieve capaciteit van de Treg*s beoordeeld worden. Verder zullen de Treg*s geanalyseerd worden wat betreft de secundaire uitkomsten (homogeniteit, stabiliteit). Andere uitkomsten zullen bestaan uit analyse van bloedwaarden (CRP, BSE, WBC, vitamine D status) en omschrijving van de ziektestatus (SLEDAI, BVAS, EDSS, Montreal classification/SES-CD).

De studieduur zal ongeveer 12 maanden in beslag nemen, gebaseerd op de aanname dat de verwerking en analyse van de Treg*s 11 dagen per participant zal duren en het bloed van een maximum van 3 * 4 participanten tegelijkertijd ingezet kan worden.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: éénmalige bloedafname (venapunctie), uitgevoerd op het MUMC+/ZMC.
Risico*s: venapunctie is geassocieerd met een laag risico op hematoomvorming en pijn.

Contactpersonen

Publiek

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
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:

- Patiënt van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) in Maastricht, Nederland, of het Zuyderland Medisch Centrum in Sittard-Geleen, Nederland.
- Diagnose van de respectievelijke ziekte (MS, SLE, AAV of IBD)
- Ziekte duur <5 jaar
- Ethniciteit: Caucasisch
- Onbehandeld op het moment van bloedafname of prednison behandeling <10 mg/dag
- Leeftijd: 18 - 65 jaren; Gezonde controles:
- Onbehandeld op het moment van bloedafname
- Ethniciteit: Caucasisch
- Leeftijd: 18 - 65 jaren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten:

- Aangetoonde infectie twee weken voorafgaand aan de bloedafname
- Hevige immunomodulatie en/of immunosuppressie in de laatste 3 maanden
- Andere ziekten: kanker (maligniteiten)
- Zwangerschap; Gezonde controles:
- Aangetoonde infecties twee weken voorafgaand aan de bloedafname
- Immuun-gerelateerde ziekte
- Andere ziekten: kanker (maligniteiten)
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	25-02-2019
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	NL59692.068.16