

# 2000 HIV humaan functioneel genoom partner programma

Gepubliceerd: 09-07-2019 Laatst bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire doelen • Door een systeembioologische benadering, identificatie van een \*\*reeks kandidaat-biomarkers (BM) en / of mechanismen die correleren met bepaalde niet-AIDS comorbiditeiten (met name NASH, CVD) bij HIV-positieve individuen in...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                        |
| <b>Type aandoening</b>      | Immuunstoornissen NEG                            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52894

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

2000-HIV studie

### Aandoening

- Immuunstoornissen NEG
- Nevenaspecten van infecties
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

### Synoniemen aandoening

AIDS, HIV

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Radboud Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** ViiV Healthcare Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** HIV, immunologie, microbiome, transcriptoom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- Metadata: Vragenlijsten (over leefstijl, gezondheid, klinische symptomen, psychische gesteldheid)
- Klinische data: e.g. CD4 nadir, viral load, ART
- CVD: Klinische events, metabooloom, intima-media dikte door middel van echografie
- DNA: Genetische polymorphismen, epigenetica analyses
- Microbioom: Analyse van bacteriepopulaties
- Phenotype: Karakteriseren van specifieke celpopulaties in de circulatie
- Functional data: Cytokineproductie
- Virologie Reservoir, resistentie
- Leververvetting: Fibroscan/specialized ultrasound

Primaire doelen/eindpunten:

- Maken van een hoogwaardige, robuuste, cross-omics dataset die complementair is aan klinische en immunologische data binnen goed gekarakteriseerde klinische cohorten van HIV-patiënten
- Verrichten van systeembioologie analyses met doel om nieuwe biomarkers en pathways / mechanismen te identificeren die de vatbaarheid bepalen voor niet-AIDS-complicaties (zoals NASH en CVD) in

HIV-geïnfecteerde personen.

- Identificatie van op omics-gebaseerde kenmerken en biomarkers die een associate hebben met extreme HIV-fenotypen
- Beschrijving van de mogelijke relatie van gastheer / immuunprofielen op de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende medicatie regimes voor HIV
- Identificatie hoe veroudering, het vrouwelijk geslacht of genetische achtergrond bijdraagt aan gastheer-afweerprofielen en niet-AIDS-complicaties bij HIV-geïnfecteerde personen.

## **Secundaire uitkomstmaten**

nvt

# **Toelichting onderzoek**

## **Achtergrond van het onderzoek**

Chronische HIV-infectie leidt tot een dysregulatie van het immuunsysteem, zelfs als virale suppressie wordt bereikt door behandeling met een combinatie van AntiRetrovirale Geneesmiddelen (cART). Aan de ene kant veroorzaakt HIV persistente immuunactivatie, wat gerelateerd is aan verschillende veel voorkomende niet-AIDS gerelateerde ziekten zoals hart- en vaatziekten (CVD) of niet-alcoholische leververvetting (NAFLD). Aan de andere kant belemmert versnelde veroudering / uitputting (senescentie) van het immuunsysteem bij HIV patiënten een effectieve afweer tegen infectieziekten en kanker. Evenzo creëert deze ontspoorde ontstekingsbalans een nis voor aanhoudende virale replicatie en voorkomt genezing of functionele genezing van HIV. We begrijpen de mechanismen die aan dit fenomeen ten grondslag liggen nog onvoldoende. Toch is er een streven om deze balans te herstellen maar hoe dit te bereiken is ook onbekend. Een betere en geïntegreerde visie op de verschillende functies van het immuunsysteem is daarom geboden. Het Human Functional Genomics Project (HFGP) heeft als doel om een geïntegreerde visie op de verschillende functies van het immuunsysteem te ontwikkelen bij gezonde proefpersonen en bepaalde patiënten categorieën. Een beperkte HFGP-studie bij 200 HIV-patiënten is recent verricht die reeds de eerste inzichten in immuundysregulatie bij deze

patiënten laat zien. In het huidige voorstel willen we een groter cohort van HIV-geïnfekteerde patiënten includeren, ook met extremere klinische fenotypes, waardoor we in staat zijn om een \*\*veel preciezere beoordeling te geven van de factoren die ten grondslag liggen aan de immuundysregulatie. Door het includeren van HIV patiënten in een confirmatie cohort, kunnen we deze inzichten ook bevestigen. Deze onderzoeken kunnen uiteindelijk resulteren in nieuwe gerichte behandelingen die de immunologische dysbalans in HIV patiënten proberen te herstellen, en hopelijk daarmee de morbiditeit en mortaliteit verminderen en de weg vrijmaken voor effectieve strategieën voor virale eliminatie.

## **Doel van het onderzoek**

### Primaire doelen

- Door een systeembioologische benadering, identificatie van een \*\*reeks kandidaat-biomarkers (BM) en / of mechanismen die correleren met bepaalde niet-AIDS comorbiditeiten (met name NASH, CVD) bij HIV-positieve individuen in vergelijking met gezonde controle personen
- Integratie van verschillende 'omics'-data om biologische processen (biomarkers, pathways en / of mechanismen) te identificeren die geassocieerd zijn met extreme HIV- klinische fenotypen zoals elite controllers, post-treatment controllers, immunologische non-responders en snelle progressors.
- Prioritering van therapeutische gastheerdoelen die van belang zijn, hetzij voor het ontdekken van geneesmiddelen (dwz screening en / of lead-optimalisatie) of voor toepassing niet-HIV medicatie voor HIV patiënten.

### Secundaire doelstellingen

- Evaluatie hoe de relatie gastheer / immuun-profielen invloed heeft op de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende medicatie regimes.
- Evaluatie hoe veroudering, vrouwelijk geslacht en genetische achtergrond bijdragen aan de gastheer-afweerprofielen die:
  - specifiek zijn voor HIV-infectie in vergelijking met gezonde controle personen;
  - een associatie hebben met niet-AIDS comorbiditeiten bij HIV-infectie vergeleken met niet-HIV chronische ziekten.

## **Onderzoeksopzet**

Er zal een multicenter onderzoek worden uitgevoerd om twee Human Functional Genomics cohorten op te bouwen met in totaal 2000 HIV-patiënten, bestaande uit een discovery-cohort (n = 1200) en confirmatiecohort (n = 800). Na een inclusie periode van 2 jaar volgt een follow-up periode van 2 jaar. De patiëntenpopulatie omvat verschillende klinische fenotypen zoals langdurige niet-progressors (~ 2-3%), immunologische non-responders (~ 3%) en snelle progressors (~ 4-5%). Verder worden patiënten geïncludeerd uit klassieke

risicogroep zoals mannen die seks hebben met mannen (MSM), vrouwen en personen uit Sub Sahara Afrika. De aantallen en selectie van patiënten heeft voldoende statistische kracht, ook om de patiënten met etnische/genetische diversiteit te analyseren.

Er zullen verschillende technieken worden gebruikt om de studiepopulatie gedetailleerd te kunnen karakteriseren:

Bij inclusie:

1. Metadata zullen worden verzameld aan de hand van vragenlijsten (over leefstijl, gezondheid, klinische symptomen, psychische gesteldheid). Klinische data zal worden verzameld uit de patiëntendossiers en van de Stichting HIV Monitoring.
2. Aan HIV gerelateerde co-pathologieën zullen worden bestudeerd:
  - Cardiovasculaire risicoscores (Framingham CVD score) worden verzameld en de intima-media dikte zal worden bepaald in minimaal 300 proefpersonen door middel van echografie.
  - Leververvetting zal worden bestudeerd door middel van echografie van de lever en fibroscan in minimaal 600 proefpersonen.
3. Bloedafname (89 ml) voor:
  - DNA-isolatie ten behoeve van genetische analyse
  - Functie van het immuunsysteem wordt bestudeerd door middel van immunofenotypering met flow cytometrie, meten van circulerende inflammatoire markers in plasma of serum, in-vitro stimulatie experimenten en meten van transcriptoom (RNA sequencing).
  - Metabooloom-analyse
  - Virologie analyse, ter karakterisering van het HIV reservoir, HIV resistentie en detecteren van virale sequenties in circuleren DNA en RNA.
4. Verzamelen van ontlasting en speeksel voor microbiom analyse.
5. Verzamelen van urine voor metabolieten analyse.

Na 2 jaar (20-26 maanden) follow-up:

1. Klinische data zal worden verzameld uit de patiëntendossiers en van de Stichting HIV Monitoring.
2. Aan HIV gerelateerde co-pathologieën zullen worden bestudeerd:
  - Cardiovasculaire risicoscores (D:A:D risk score and Framingham CVD score) worden verzameld en de intima-media dikte zal worden bepaald in minimaal 300 proefpersonen door middel van echografie. Dit gebeurt alleen in de proefpersonen die dit ook bij inclusie hebben ondergaan.
  - Leververvetting zal worden bestudeerd door middel van echografie van de lever en fibroscan in minimaal 600 proefpersonen. Dit gebeurt alleen in de proefpersonen die dit ook bij inclusie hebben ondergaan.
3. Bloedafname (10 ml) voor analyse van potentiële biomarkers en infectie-en/of ontstekingsparameters. Bij een subset van de deelnemers zullen we 40 mL extra bloed afnemen voor extra virologische en immunologische analyses. Deze groep is als volgt gedefinieerd:
  - De 2000HIV deelnemers die staan geregistreerd met het hiv klinische

fenotype 'elite controller' (n\*70), en

- De 2000HIV deelnemers met het hiv fenotype 'normal progressors' die ook hebben deelgenomen aan de 2000HIV-Trained substudie (NL76999.091.21/2021-7495, n\*30).

## **Inschatting van belasting en risico**

Nihil risico, behalve eventueel lokale bloeditstorting na venapunctie voor bloedafname. De belasting voor de proefpersonen bestaat voornamelijk uit een tijdsinvestering. Het invullen van de vragenlijsten kost naar schatting 30-40 minuten. Het verzamelen van de ontlasting, urine en swabs kost naar schatting samen ongeveer 10 minuten. Daarnaast komen proefpersonen tweemaal naar het ziekenhuis voor niet-invasieve metingen en bloedafname. We zullen proberen dit te plannen aansluitend aan een reguliere controle, zodat de extra reistijd wordt geminimaliseerd. De bezoeken zullen naar schatting 60 minuten per bezoek in beslag nemen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10  
Nijmegen 6525GA  
NL

### **Wetenschappelijk**

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10  
Nijmegen 6525GA  
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)

- Leeftijd  $\geq 18$
- Meer dan 6 maanden combinatie antiretrovirale behandeling en HIV-RNA load  $< 200$  copies/ml
- Elite controllers worden ook geïnccludeerd:  
Viremic elite controllers:
  - HIV-positief  $> 5$  jaar zonder cART EN
  - altijd HIV-RNA  $> 50-10.000$  copies/ml EN
  - altijd CD4  $> 500$  cellen/uL, OF
  - op cART, maar voor start cART  $> 5$  jaar zonder cART EN
  - altijd HIV-RNA  $> 50-10.000$  copies/ml EN
  - altijd CD4  $> 500$  cellen/uL
- Non-viremic elite controllers:
  - HIV-positief  $> 1$  jaar zonder cART EN
  - met  $> 3$  opeenvolgende HIV-RNA  $< 75$  copies/ml voor  $> 12$  maanden EN
  - stabiele CD4  $> 350$  cellen/uL, OF
  - op cART, maar voor start cART  $> 1$  jaar zonder cART EN
  - met  $> 3$  opeenvolgende HIV-RNA  $< 75$  copies/ml voor  $> 12$  maanden EN
  - stabiele CD4  $> 350$  cellen/uL
- Geen actieve hepatitis B of C infectie of tekenen van andere acute infectie

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve hepatitis B/C of tekenen van acute infectie
- Bekend met kwaadaardige ziekte
- Taalbarrière waardoor effectieve communicatie wordt belemmerd
- Zwangerschap

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

## Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 16-10-2019

Aantal proefpersonen: 2000

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2022

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     | NL68056.091.18 |