

In vitro evaluatie van het potentieel van verschillende kandidaat bouwstenen voor allergeen immunotherapie met nanodeeltjes om de immuunrespons te beïnvloeden.

Gepubliceerd: 29-10-2019 Laatst bijgewerkt: 24-12-2024

Allergeen immunotherapie (AIT) wordt nu gedaan met aluminium hydroxide-geadsorbeerde allergeen extracten. Deze methode is effectief, maar vereist een langdurige behandeling met een relatief hoog risico op allergische bijwerkingen. Er is behoefte om...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54501

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Screening van potentiële allergie vaccin-componenten

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

allergie, Overgevoeligheid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Health Holland TKI-PPP ,Canadian biotech company from Quebec City, ANGANY Inc,Canadian biotech company from Quebec City;ANGANY Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allergeen Immunotherapie, Allergie, Nanodeeltjes

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Nvt

Secundaire uitkomstmaten

Nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allergeen immunotherapie (AIT) is de enige behandeling voor allergie die gericht is op de immunologische basis, alle andere behandelingen zijn symptoombestrijding, ofwel typische farmacologische behandelingen (zoals antihistaminica, corticosteroïden of andere "biologicals" zoals anti-IgE). Na het stoppen van de behandeling met dit soort symptoombestrijdende medicijnen komen de klachten snel terug. AIT is de enige behandeling met een gedocumenteerde blijvende reductie van symptomen na het stoppen van de behandeling. Echter, om deze staat van langere tolerantie te bereiken zijn er lange behandelregimes nodig van 3-5 jaar. In het geval van AIT betekent dit dat patiënten 3-5 jaar lang elke maand naar de kliniek moeten voor hun injectie. Dit is de reden dat veel patiënten toch hun heil zoeken in de symptoombestrijding. Ook geeft AIT niet zelden bijwerkingen omdat het allergeen wordt geïnjecteerd in zijn natuurlijke (symptoom-inducerende) vorm. Om de acceptatie van AIT als behandeling te vergroten is het duidelijk dat een significant kortere behandelduur en een grote reductie van het aantal bijwerkingen een grote stap voorwaarts zou zijn.

Immunologisch gezien, verandert AIT een allergeen-specifieke IgE/Th2-gedomineerde inflammatoire immuun respons in een allergeen-specifieke anti-inflammatoire respons gedomineerd door regulatoire T-cellen, regulatoire

B-cellen en IgG4 antilichamen. Gedurende de huidige AIT protocollen, worden allergeen extracten, meestal geadsorbeerd aan aluminium hydroxide, subcutaan geïnjecteerd. Om de gewenste, persistente, anti-inflammatoire immuun respons gedomineerd door IgG4 antilichamen te krijgen, duurt deze behandeling 3-5 jaar. Naast de duur van de behandeling, wordt ook het chronisch blootstaan aan aluminium hydroxide steeds meer als een probleem gezien. Recent is steeds duidelijker geworden dat AIT waarschijnlijk effectiever is op een lagere leeftijd, wanneer het immuunsysteem misschien nog gevoeliger is voor immunomodulatie. Ook is gebleken dat AIT in jonge patiënten met allergische rhinitis de ontwikkeling van allergische astma geremd wordt. Ook al is er geen duidelijk bewijs dat het langdurig blootstaan aan aluminium hydroxide schadelijk is, is er wel vraag naar alternatieven, zeker als AIT wellicht steeds meer op jongere leeftijd toegepast zal gaan worden.

Samenvattend, is er behoefte aan de ontwikkeling van alternatieven voor de huidige AIT producten, die (1) minder injecties nodig hebben om dezelfde effectieve symptoomvermindering te geven, en die (2) niet afhankelijk zijn van aluminium hydroxide als adjuvant. Er zijn in essentie 4 mogelijke bouwstenen voor de ontwikkeling van een nieuw AIT vaccin;

- a. Het allergeen: als compleet extract of als gezuiverde major allergeen. Het allergeen kan gemodificeerd worden om (a) de allergeniciteit te verminderen (hypo-allergeniciteit: minder bijwerkingen) en b) het meer effectief te richten op (receptoren op) antigeen presenterende cellen.
- b. Adjuvantia:
Om effectiever een allergeen-specifieke anti-inflammatoire immuun respons te induceren dan nu met aluminium hydroxide, zowel in kinetisch opzicht (sneller) als qua werkingsduur (geheugen dat idealiter kan worden "getriggerd" door natuurlijke blootstelling of door incidentele "booster" injecties).
- c. Een drager voor de formulatie en toediening van het allergeen, om aluminium hydroxide te vervangen als depot voor het allergeen, en dat helpt om IgE-bindingsplekken te verbergen
- d. Antilichamen om het allergeen op een effectievere manier naar de juiste antigeen-presenterende cellen in de huid te brengen zoals de dendritische cellen (DCs) en Langerhans cellen (LCs).

In drie projecten die net gestart zijn bij het Amsterdam UMC, zijn we mogelijkheden aan het onderzoeken om AIT te verbeteren voor zowel respiratoire als voedselallergie. Qua tijdsplanning overlappen de drie projecten grotendeels, en we hebben deze drie projecten in een protocolaanvraag gecombineerd omdat de experimenten die uitgevoerd moeten worden met cellen geïsoleerd uit de bloedafnames gebruikt zullen worden in een identiek soort experimenten. Sterker nog, kandidaat vaccin componenten van de drie verschillende projecten kunnen (en zullen) worden vergeleken in experimenten om te bepalen welke (combinatie van) methoden het meest veelbelovend lijkt om AIT te verbeteren. De drie projecten zijn:

1) Dendritic cell targeting for resetting immune balance (DC4BALANCE).

Dit is een 4-jarig project, startend op 1 januari 2019 en einddatum 31 december 2022. Door de COVID-19 pandemie kan het zijn dat de einddatum een jaar verschoven wordt. Experimenten zijn uitgevoerd met bloed van anonieme donoren, waarvan de demografische en klinische achtergrond onbekend is (buffies van Sanquin / vrijwilligers uit BACON). Aangezien het bekend is dat DCs van allergische en niet-allergische donoren verschillende (immuun) polariserende eigenschappen bezitten, is het moeilijk om duidelijke conclusies te trekken uit de experimenten. Het is dus noodzakelijk deze experimenten te kunnen uitvoeren met bloed van proefpersonen met een bekende klinische achtergrond.

Het project is gesubsidieerd door Health Holland onder TKI-PPP en focust op verschillende ziektes, waaronder huisstofmijtallergie. De kandidaat bouwstenen om immuunmodulerende karakteristieken in dit project te bestuderen zijn:

- Gezuiverde huisstofmijtallergenen Der p 1 en Der p 2 en huisstofmijt extract
- Vitamine D3, retinoïnezuur en een TGF-beta mimetisch peptide als kandidaat anti-inflammatoire adjuvantia
- Nanodeeltjes: liposomen met verschillende samenstelling en PLGA nanodeeltjes als alternatief voor aluminium hydroxide. Door de liposomen/nanodeeltjes met allergeen te beladen worden de allergenen wanneer ze geïnjecteerd worden afgeschermd van contact met mest-cellen, zodat er minder kans is op bijwerkingen.
- Antilichamen tegen receptoren op DCs, om ze effectiever te richten op de juiste antigeen-presenterende cellen.

2) Sialylation van allergens - mode of action for improved immunotherapy using novel immune tolerizing pathways (SIALLERGEN). Dit is een 4-jarig project, startend op 1 november 2019 en einddatum 30 juni 2024. Gebaseerd op veelbelovende bevindingen is dit project voortgezet, gefund door Eurostars, begindatum januari 2025 en einddatum december 2027.

Dit project wordt ook gesubsidieerd door Health Holland onder TKI-PPP en focust op huisstofmijt en pinda allergie. De centrale hypothese is dat gesialyleerde antigenen/allergenen op een effectieve manier een anti-inflammatoire immuunrespons induceren. Dit lijkt te worden gemedieerd door de Siglec receptor op DCs. De kandidaat bouwstenen om immuunmodulerende karakteristieken in dit project te bestuderen zijn:

- Voor huisstofmijt: gezuiverd Der p 1 en Der p 2, en gesialyleerde versies hiervan
- voor pinda: gezuiverd Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 en Ara h 6 en gesialyleerde versies hiervan
- Gesialyleerde liposomen geladen met huisstofmijtallergenen Der p 1 en/of Der p 2 of pinda allergenen Ara h 1 en/of Ara h 2. Het voordeel van deze aanpak kan opnieuw zijn dat de allergenen wanneer ze geïnjecteerd worden afgeschermd van contact met mest-cellen, zodat er minder kans is op bijwerkingen.

3) Evaluation of plant-based bioparticles surface-expressing (ANGANY). Dit project is een 3-jarig project startend in oktober 2019 en eindigend in september 2022. Gebaseerd op veelbelovende bevindingen is dit project voortgezet, gefund door Amsterdam UMC onder TKI-PPP, begindatum augustus 2024 en einddatum juli 2026.

Dit project wordt gesubsidieerd door een Canadees biotech bedrijf uit Quebec City, ANGANY Inc. Het concept is gebaseerd op nanodeeltjes afkomstig uit planten. De plant biodeeltjes tonen de allergenen op hun oppervlakte en bevatten veel glucosylceramide, waarvan gedacht wordt dat het een anti-inflammatoire repons induceert. Verassend genoeg laten

Doel van het onderzoek

Allergeen immunotherapie (AIT) wordt nu gedaan met aluminium hydroxide-geadsorbeerde allergenen extracten. Deze methode is effectief, maar vereist een langdurige behandeling met een relatief hoog risico op allergische bijwerkingen. Er is behoefte om de veiligheid te verhogen en het aantal injecties en de totale duur van de behandeling te reduceren. Mogelijke strategieën hiervoor zijn gemodificeerde allergenen, nieuwe adjuvantia, nanodeeltjes en het gebruik van een specifieke cel-gerichte aanpak. Voor pre-klinische evaluatie van zulke vernieuwende strategieën is bloed nodig van allergische patiënten en de juiste controles. Het doel van deze studie is dan ook om proefpersonen te includeren die bloed willen doneren voor het isoleren van PBMCs en het verzamelen van serum. Dit kan dan gebruikt worden voor onderzoek naar:

1. Veiligere AIT: voorkomen van de binding van de allergen-mestcel interactie door het gebruik van nano-deeltjes, presentatie van een hoge dichtheid allergen op nano-deeltjes, sialysering van allergenen zodat hun IgE-binding veranderd.
2. Effectievere inductie van een anti-inflammatoire regulatoire response (Tregs/Bregs/IgG4): toevoegen van adjuvantia, modificatie door sialylering, presentatie in de context van glycosylceramide bevattende plant biodeeltjes.
3. Vervanging van aluminium hydroxide: liposomen, PLGA, plant biodeeltjes.

Onderzoeksopzet

Het doel van de studie is om bloed af te nemen bij patiënten met allergische rhinitis of pinda allergie en gezonde controles voor de pre-klinische evaluatie van nieuwe benaderingen/methodes voor allergen immunotherapie. Het doel is om rond de 40 patiënten met allergische rhinitis te includeren, 20 patiënten met pinda-allergie en 20 gezonde controles, die allemaal bereid zijn 50-200 ml bloed te doneren, het liefst meerdere keren (maximaal 20 x in 4 jaar). Tussen

de verschillende bloedafnames moet minimaal 2 maanden tijd zitten. Voor massa-spectrometrie experimenten worden patiënten benaderd om 500 ml bloed te doneren, indien ze hiertoe bereid zijn. Na een bloeddonatie van 500 ml moet tenminste 4 maanden zitten tot de volgende bloeddonatie. Gedurende de totale studieduur van 4 jaar mogen patiënten op elk moment zich terugtrekken uit de studie zonder opgaaf van redenen. Wanneer dit gebeurt kunnen we nieuwe patiënten benaderen om ze te vervagen. Patiënten worden geïnformeerd en worden gevraagd een toestemmingsformulier te tekenen. Patiënten en controles krijgen een vergoeding van 50 euro en een vergoeding voor de gemaakte reiskosten.

Patiënten met allergische rhinitis (veroorzaakt door huisstofmijt, kat of (gras)pollen sensitizatie) en patiënten met pinda allergie, zullen zowel retrospectief als prospectief benaderd worden. Patiënten in de database van de afdeling KNO zullen retrospectief benaderd worden. De database bevat gegevens van patiënten die hebben toegestemd om opnieuw benaderd te worden in het geval dat nodig is in het kader van nieuw onderzoek naar rhinitis. Om te voldoen aan de algemene verordening gegevensbescherming, zullen we het programma CTcue gebruiken zodat we patiënten kunnen selecteren die toestemming hebben gegeven zonder gegevens te kunnen zien van personen die dat niet hebben gedaan. Voor de prospectieve rekrutering benaderen we personen die naar de AMC allergie kliniek komen of ze geïnteresseerd zijn om deel te nemen, en we hangen advertenties op in het AMC, op het Amsterdam UMC intranet en sociale media. Gezonde controles zonder (niet-)allergische rhinitis zullen worden benaderd via www.linked2trials.com, het Amsterdam UMC intranet en sociale media of via advertenties op informatieborden van klinische afdelingen die zich niet primair bezighouden met onderzoek naar inflammatoire aandoeningen (bv. orthopedische chirurgie). Alle deelnemers zullen een huidpriktest krijgen om hun allergische status te bevestigen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen bijdragen aan het genereren van nieuwe inzichten in het veld van allergeen immunotherapie in de toekomst kan dit leiden tot veiligere en effectievere behandelingen die goed zijn voor de allergische patient. Risico's van deelname zijn minimaal:

Bij bloedprikken zijn kleine risico's betrokken. Ongeveer 5 op de 1000 patiënten kan een blauwe plek op de prikplaats (hematoom) krijgen, en in nog minder gevallen kan er sprake zijn van bleekheid, zweten, duizeligheid. Alles bij elkaar nemen we maximaal 200 ml bloed bij U af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

De huidpriktest: hierbij worden kleine prikjes door een druppeltje heen in de onderarm gegeven om te kijken of u allergisch bent. Als u allergisch reageert kunt u 1-2 uur jeuk houden ter hoogte van deze prikjes (als een muggenbult). Huidtesten zijn veilig en bijwerkingen zeldzaam. Soms zijn er reacties als bleekheid, zweten, duizeligheid (4 op de 10.000 patiënten). Allergische

reacties als bloeddrukdaling of anafylaxie komen nog minder vaak voor (1.5 tot 2.2 op de 10.000 patiënten).

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

-Personen met gediagnosticeerde allergische rhinitis of een overtuigende geschiedenis van huisstofmijt gerelateerde allergische rhinitis en een positieve huidpriktest en/of serum waarden voor huisstofmijt, kat of pollen allergenen

- Personen met een duidelijke positieve anamnese voor pinda allergie en positieve huidpriktest en/of serum IgE waarden voor pinda allergenen
- Gezonde vrijwilligers; gedefinieerd als personen zonder (niet-)allergische rhinitis of andere inflammatoire niet overdraagbare aandoeningen zoals reumatoïde arthritis, type 2 diabetes, coeliakie, colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn en multiple sclerose.
- Leeftijd tussen 18-65 jaar
- Getekende toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geschiedenis van allergeen immunotherapie (subcutaan of sublinguaal) in het jaar voorafgaand aan de bloedafname
- Allergeen Immunotherapie (subcutaan of sublinguaal) gedurende de periode van bloedafname
- vaccinatie in dezelfde week als de bloedafname
- Immuunsuppressiva of gebruik van "biologicals" (bv. IL-5, anti-IgE therapie) in het half jaar voorafgaande aan de bloedafname
- Ernstige immuunaandoeningen (inclusief auto-immuun ziektes) en/of ziektes waarvoor immuunsuppressiva moeten worden gebruikt
- actieve tumoren of een kwaadaardige ziekte in de afgelopen 5 jaar
- actieve inflammatie of infectie in de periode van de bloedafname
- Gebruik van systemische steroïden in de 4 weken voorafgaand aan de bloedafname
- behandeling met systemische en lokale beta-blokkers
- Studenten of werknemers van een van de deelnemende onderzoeksgroepen of eerstegraads verwanten of partners van de onderzoekers

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 09-05-2022
Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2024

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	NL71330.018.19