

TCR-repertoireanalyse na hepatitis A-vaccinatie

Gepubliceerd: 18-03-2024 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

In deze studie willen we de vraag beantwoorden of TCR-diversiteit op oudere leeftijd beperkend wordt en daardoor leidt tot een verminderde respons op nieuw antigenen. Hoewel vele studies een inkrimping van de TCR diversiteit met de leeftijd hebben...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56630

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRAIN

Aandoening

- Overige aandoening
- Immunostörungen NEG

Synoniemen aandoening

Immunrespons met leeftijd, TCR-repertoire

Aandoening

Ageing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hepatitis A, T-cel receptor diversiteit, Vaccin, Veroudering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

TCR-repertoirediversiteit bepalen van antigeenspecifieke T-cellen tegen hepatitis A bij jongeren en ouderen na vaccinatie met VAQTA Adult

Secundaire uitkomstmaten

- Bepalen van het genexpressieprofiel van antigeenspecifieke T-cellen tegen hepatitis A bij jongeren en ouderen na vaccinatie met VAQTA Adult
- Bepalen van de frequentie van antigeenspecifieke T-cellen tegen hepatitis A voor en na vaccinatie
- Fenotypische analyse van antigeen-specifieke B- en T-cellen tegen hepatitis A voor en na vaccinatie
- Vergelijk de diversiteit en selectie van het B-celrepertoire bij ouderen en jongeren na vaccinatie met VAQTA Adult.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ouder worden gaat over het algemeen gepaard met disfunctie van zowel het adaptieve als het aangeboren immuunsysteem, waardoor ouderen vatbaarder zijn voor infectieziekten. Bovendien wordt bij ouderen een verminderde respons op vaccins waargenomen, hetgeen het effect van preventie via vaccinatie beperkt. Het vermogen van vaccins om bescherming te bieden neemt af met de leeftijd, met

een werkzaamheid van bijvoorbeeld griepvaccinatie tussen 70% en 90% bij kinderen en volwassenen, dalend tot 30-50% bij 65-plussers. Door de afnemende immuunfunctie en de verminderde werkzaamheid van vaccins blijven ouderen vatbaarder voor infectieziekten. Een van de vele effecten van het ouder worden op het immuunsysteem is het verminderde vermogen van T-cellen om te reageren op nieuwe infecties en chronische infecties te beheersen. Algemeen wordt aangenomen dat deze verminderde immuunreacties bij ouderen te wijten zijn aan een verminderde T-celdiversiteit op oudere leeftijd ten gevolge van vele factoren, zoals de involutie van de thymus (zwezerik) en perifere klonale expansie van antigeenspecifieke T-cellen.

Het vermogen om een T-celreactie tegen nieuwe antigenen op te wekken is afhankelijk van de frequentie en functionaliteit van T-cellen en de diversiteit van hun T-celreceptoren (TCR). TCR's zijn zeer polymorfe heterodimeren die verantwoordelijk zijn voor de herkenning van antigenen. De diversiteit van de TCR's die in reactie op een infectie worden gerekruteerd, houdt rechtstreeks verband met het resultaat van de infectie: TCR-repertoires met een lage diversiteit maken een snellere virale ontsnapping mogelijk.

Veel studies hebben aangetoond dat de diversiteit van het TCR-repertoire afneemt met de leeftijd. Olga et al hebben aangetoond dat er met de leeftijd een verlies aan diversiteit in de T-celpopulatie optreedt en dat de grotere T-celklonen een steeds groter deel van de T-celpopulatie uitmaken [6]. Dit is enigszins te verwachten, aangezien met de leeftijd i) de thymus, die verantwoordelijk is voor de aanmaak van T-cellen met nieuwe TCRs, krimpt en minder productief wordt, en ii) het aantal infecties dat een individu heeft ondergaan, toeneemt. Als gevolg daarvan neemt het aantal klonale expansies in het T-celrepertoire toe, wat resulteert in een algemeen verlies van TCR-diversiteit. Specifiek voor de naïeve T-celpopulatie is in een studie aangetoond dat met de leeftijd hoogfrequente klonen (T-cellen met dezelfde TCR) in de naïeve CD4 T-celpopulatie een groter deel uitmaken van de totale TCR-diversiteit, hetgeen wijst op een verminderde diversiteit in het naïeve TCR-repertoire.

Deze veranderingen in de T-celpopulatie worden vaak verantwoordelijk gehouden voor de verminderde immuunreacties die over het algemeen worden waargenomen bij oudere personen. Het idee is dat oudere mensen door "gaten" in hun naïeve T-celrepertoire minder goed kunnen reageren op nieuwe antigenen. Een onderzoek bij oude muizen heeft inderdaad een beperkte TCR-repertoire-diversiteit van de epitoop-specifieke T-celpopulatie in een influenzamodel aangetoond. De epitoop-specifieke T-cellen die in lage frequenties aanwezig waren in het naïeve T-celcompartiment van jongere muizen bleken minder frequent te zijn op oudere leeftijd [8]. Het blijft onbekend of een soortgelijk effect optreedt bij de mens. Men moet zich realiseren dat conclusies uit muismodellen niet altijd direct vertaalbaar zijn naar de mens, omdat er belangrijke verschillen zijn in de mechanismes verantwoordelijk voor het aanmaken en behouden van T-cellen tussen mens en muis. Dit is de reden waarom een aparte studie in mensen nodig

is.

Aangepast na vertaling met behulp van www.DeepL.com/Translator (gratis versie)

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we de vraag beantwoorden of TCR-diversiteit op oudere leeftijd beperkend wordt en daardoor leidt tot een verminderde respons op nieuw antigenen. Hoewel vele studies een inkrimping van de TCR diversiteit met de leeftijd hebben gesuggereerd, is er nog geen één-op-één vergelijking gemaakt tussen de TCR-diversiteit tussen jonge en oudere leeftijdsgroepen, in reactie op een nieuwe antigene stimulus (hier, vaccin). Deze studieopzet zal ons helpen het verschil te bestuderen in de TCR's die worden gerekruteerd uit de naïeve T-celpopulatie in reactie op een antigene stimulus en zal daarmee inzicht geven in het functionele verlies van TCR-diversiteit met de leeftijd.

Aangepast na vertaling met behulp van www.DeepL.com/Translator (gratis versie)

Onderzoekopzet

Dit onderzoek is verdeeld in twee delen: Fase I en Fase II.

Het eerste deel van het onderzoek heet Fase I en is een observationeel onderzoek met een invasieve procedure in de vorm van bloedafnames.

Het eerste deel van het onderzoek is een pilotfase (Fase I), waarin we deelnemers rekruteren die eerder zijn gevaccineerd met hepatitis A om de frequentie van hepatitis A-specifieke T-cellen te bepalen en het bloedvolume dat nodig is om deze cellen in voldoende aantallen te sorteren voor TCR-repertoireanalyse. We willen ook de frequentie kwantificeren van cellen die kruisreactief/valselijk reageren op hepatitis A. Daarom zullen we ook gezonde volwassenen rekruteren die naïef zijn voor hepatitis A (d.w.z. niet eerder gevaccineerd of geïnfecteerd met hepatitis A). Door deelnemers te werven die eerder zijn gevaccineerd, kunnen we het aantal deelnemers dat een vaccin ontvangt als interventie in ons onderzoek beperken.

In fase II zullen we de hoofddoelstelling van dit onderzoek aanpakken.

Hiervoor zullen we een cohort van jonge (18-30 jaar) en oudere (65-80 jaar) gezonde personen naïef voor Hepatitis A werven. CMV- en Hepatitis A-naïeve personen zullen worden gevaccineerd met twee doses VAQTA Adult®-vaccin en hun Hepatitis A-specifieke TCR-repertoire zal worden geanalyseerd.

Invasieve procedures: In fase I zullen maximaal twee bloedmonsters en in fase II maximaal vijf bloedmonsters worden afgenomen bij alle deelnemers. Daarnaast

wordt de deelnemers bij elk bezoek gevraagd een korte vragenlijst over hun gezondheid in te vullen.

Interventies in dit onderzoek: 20 (10 jonge en 10 oudere) deelnemers uit Fase II worden gevaccineerd met twee doses van het VAQTA Adult® vaccin, een vaccin tegen het Hepatitis A virus.

Fase II kan worden beschreven als een observationeel, cross-sectioneel onderzoek met een interventie en invasieve procedures.

Voor dit onderzoek is het essentieel dat we de antigeenspecifieke T-celrespons volgen op een ziekteverwekker die deelnemers nog niet eerder zijn tegengekomen en ook niet tijdens het onderzoek tegenkomen. Hepatitis A is een ziekte met een lage incidentie in Nederland met gemiddeld 142 gevallen per jaar tussen 2013 en 2020 ¹¹. Vaccinatie tegen hepatitis A is niet verplicht in Nederland, maar wordt aanbevolen als reisvaccin voor bepaalde landen. Daarom achten we het haalbaar om voldoende deelnemers te werven die immunologisch naïef zijn voor hepatitis A, die de vaccinatie voor de eerste keer kunnen krijgen. Dit is de reden voor de keuze van de vaccinatie in deze studie.

We gebruiken VAQTA als een middel om een immuunrespons op een nieuw antigeen op te wekken bij Fase II-deelnemers. We richten ons niet op het "diagnostische, profylactische of therapeutische potentieel van het geneesmiddel, noch op het farmacokinetische of farmacodynamische profiel" zoals gedefinieerd in Verordening (EU) nr. 536/2014. VAQTA Adult® heeft al een vergunning voor het in de handel brengen in de EU, voor beide leeftijdsgroepen, en we gebruiken het als een niet-onderzoeksproduct dat wordt gebruikt als middel om antigeenspecifieke T-cellen te volgen, om het effect van veroudering op de immuunrespons te bestuderen.

Inschatting van belasting en risico

20 Deelnemers aan Fase II krijgen 2 doses van het VAQTA Adult® vaccin tegen Hepatitis A virus. Het VAQTA Adult®-vaccin wordt veilig geacht voor beide leeftijdsgroepen en kan mogelijk de gezondheid van de gevaccineerden ten goede komen door bescherming te bieden tegen hepatitis A. Deelnemers aan fase I zullen maximaal twee keer bloed geven, terwijl deelnemers aan fase II maximaal vijf keer bloed zullen geven. De risico's van deze studie zijn minimaal aangezien VAQTA een door de EMA/FDA goedgekeurd vaccin is en de deelnemers enkel worden belast met de twee doses vaccin, de bloedafnames en de tijd die nodig is voor de bezoeken aan het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

Voor het Hepatitis A positieve cohort (alleen in fase I)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het Hepatitis A seropositieve cohort van dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle onderstaande criteria voldoen:

Deelnemers

- zijn onlangs (< 12 maanden) gevaccineerd met een hepatitis A-vaccin
- zijn in staat het protocol van de studie te volgen gedurende de studieperiode.

Voor het Hepatitis A seronegatieve cohort (van zowel fase I als II)

Om in aanmerking te komen voor opname in het Hepatitis A-seronegatieve cohort

moet een proefpersoon aan alle onderstaande criteria voldoen:

Deelnemers zijn

- geen eerdere registratie van vaccinatie/infectie met hepatitis A
- in staat zijn het protocol van de studie te volgen gedurende de studiekeerperiode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

In grote lijnen willen we deelnemers met een CMV-infectie en deelnemers met ziekten of een levensstijl die een negatieve invloed hebben op het immuunsysteem uitsluiten. Om dit te verzekeren sluiten we deelnemers uit met

1. Infectie met humaan immunodeficiëntie virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) of hepatitis C virus (HCV);
2. Andere huidige ernstige infecties, zoals malaria of een seksueel overdraagbare aandoening (SOA);
3. Infectie met CMV
3. Actieve allergie;
4. Astma, diabetes, COPD;
5. Elke eerdere bekende leverziekte
6. Auto-immuunziekten, zoals reumatoïde artritis
7. Een lichaamsgewicht van minder dan 50 kg;
8. Overmatig alcoholgebruik (meer dan 36 drankjes per week voor mannen, voor vrouwen meer dan 24 drankjes per week);
9. Medicijngebruik, behalve als bekend is dat de medicatie het immuunsysteem beïnvloedt; en pijnstillers, als ze minder dan twee keer per week worden gebruikt (paracetamol, ibuprofen, aspirine);
10. Drugsgebruik;
11. Hartproblemen waarvoor de proefpersoon momenteel onder behandeling is;
12. Nierklachten waarvoor momenteel medicatie wordt gebruikt;
13. Kortademigheid of pijn op de borst, in rust of bij inspanning;
14. Kanker of een voorgeschiedenis van kanker;
15. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven
16. Bloeddonors die niet bereid zijn om te stoppen met het geven van bloed tijdens de duur van dit onderzoek.
17. Personen met een allergische reactie/overgevoeligheid voor neomycine, latex of formaldehyde.
18. Personen met bloedarmoede.

De redenering hiervoor is verder uitgewerkt in paragraaf 4.3 van C1 Onderzoeksprotocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-04-2024

Aantal proefpersonen: 145

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-03-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

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

NL82935.041.23