

Onderzoek naar afweer tegen kanker in CMMRD

Gepubliceerd: 04-02-2025 Laatste bijgewerkt: 22-05-2025

Door middel van deze exploratieve studie willen we antwoord krijgen op de volgende vragen: Welke neoantigenen en mogelijke targets voor immuuntherapie komen tot expressie in tumoren en premaligne laesies van CMMRD patiënten? Hebben CMMRD...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON57508

Bron

Onderzoeksportaal

Verkorte titel

Immuniteit tegen neoantigenen in CMMRD

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

bi-alleelisch Lynch Syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Derde geldstroom (anders, zoals collectebussenfondsen, Europese Unie, vakministeries of bedrijven)

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Geen interventie

Toelichting

N.a.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

<p>Het primaire eindpunt van de studie is om de aanwezigheid van neoantigenen in tumoren van CMMRD patiënten in kaart te brengen en om reeds aanwezige immuunresponsen tegen deze neoantigenen te evalueren.</p>

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CMMRD

Constitutioneel Mismatch Repair Deficiency (CMMRD) wordt veroorzaakt door een mutatie op beide kopieën van een van de DNA mismatch repair (MMR) genen. Dragere van deze mutaties hebben grote kans om op kinderleeftijd verschillende tumoren te ontwikkelen. Patiënten die een eerste maligniteit overleven ontwikkelen vaak een tweede of zelfs derde kanker. Helaas kan intensieve screening van kinderen met CMMRD niet garanderen dat maligniteiten op tijd ontdekt worden. De MMR-mutaties hebben tot gevolg dat veranderde eiwitten ("neoantigenen") tot expressie komen in de tumoren. Deze neoantigenen komen alleen tot expressie op de tumorcellen en niet op gezonde cellen en kunnen door het afweersysteem herkend worden als lichaamsvreemd, waardoor een antitumore afweer respons kan optreden die de tumor opruimt.

DC vaccinatie

Dendritische cellen (DCs) spelen een centrale rol in het afweersysteem. Tijdens een infectie worden DCs geactiveerd, waarna ze in de lymfeklieren specifieke killer T cellen stimuleren. Bij DC vaccinatie wordt gebruikt gemaakt van deze eigenschap van DCs: patiënten worden geïnjecteerd met DCs beladen met tumor eiwitten, met als doel tumor-specifieke killer T cellen te activeren, die de tumorcellen zullen vernietigen. In experimentele klinische studies heeft deze aanpak geleid tot effectieve anti-tumor afweerreacties en verhoogde overleving in patiënten met melanoom. In gezonde dragers van het Lynch syndroom, die een enkele mutatie in het DNA mismatch repair systeem hebben, heeft DC vaccinatie geleid tot inductie van T cellen tegen neoantigenen, zonder ernstige bijwerkingen.

DC vaccinatie van CMMRD

Voor het ontwikkelen van een preventieve behandeling van kinderen met CMMRD, waarbij we door het opwekken van een afweerreactie tegen neoantigenen het ontstaan van nieuwe tumoren willen voorkomen, is meer kennis nodig van het aanwezigheid van neoantigenen en afweerreacties in tumoren van CMMRD patiënten. In een pilot studie (METC Oost-Nederland dossier no. 2020-6330) hebben we een inventarisatie gemaakt van neoantigenen in 42 tumoren van 17 patiënten met CMMRD, om mogelijke targets te indentificeren/selecteren die als antigenen gebruikt kunnen worden in DC vaccinatie studies. Daarnaast hebben we in pilot studie NL73648.091.20 (dossier no. 2020-6355) bloed en serum monsters verzamels van 10 CMMRD patiënten om de aanwezigheid en specificiteit van afweerreacties tegen neoantigenen in CMMRD patiënten te onderzoeken. In deze follow-up studie willen we het aantal patiënten uitbreiden door nieuw-gediagnosticeerde CMMRD patiënten te includeren in Nederland en in Europa via het Europese Consortium Care for CMMRD (C4CMMRD). De resultaten zullen in een vervolgstudie direct vertaald worden in de ontwikkeling van een preventief DC vaccin voor kinderen met CMMRD.

Doel van het onderzoek

Door middel van deze exploratieve studie willen we antwoord krijgen op de volgende vragen:

- Welke neoantigenen en mogelijke targets voor immuuntherapie komen tot expressie in tumoren en premaligne laesies van CMMRD patiënten?
- Hebben CMMRD patiënten van nature al afweerreacties tegen neoantigenen?

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multi-center onderzoek met één studie-arm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek anders dan die van regulatiere bloedafname. De belasting voor de proefpersonen is minimaal omdat de bloedafname plaatsvindt tijdens reguliere bloedafname. De resultaten van dit onderzoek geven inzicht in de mogelijkheid om immunologische responsen te induceren in CMMRD. De verworven kennis als direct vertaald worden in een klinische studie met DCs beladen met de geïdentificeerde neoantigenen.

Contactpersonen

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum
G Schreibelt
Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525GA
Netherlands
0243617600

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum
G Schreibelt
Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525GA
Netherlands
0243617600

Locaties

Deelnemende studiecentra in Nederland

Prinses Maxima Centrum voor Kinderoncologie
Aantal proefpersonen: 25
Radboud Universitair Medisch Centrum
Aantal proefpersonen: 5

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Kinderen (2-11 jaar)
Adolescenten (12-15 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met genetisch aangetoond Constitutioneel Mismatch Repair Deficientie (CMMRD)
- Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke vorm van comorbiditeit die interfereert met de veilige afname van extra bloed
- Het hebben van bezwaar tegen het bewaren van het gecodeerd opgeslagen lichaamsmateriaal

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	N.V.T.
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Enkelvoudig
Toewijzing:	N.v.t. / één studie arm
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-04-2025
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	N.v.t.
--------	--------

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Nog niet bepaald

Toelichting

N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2025

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Oost-Nederland

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
Onderzoeksportaal	NL-009203