

In Vitro Karakterisering en functionele verrijking van de HIV-specifieke CD8 + T-cellen

Gepubliceerd: 08-09-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

1. Onderzoeken of epi-genetische remmers uitputting van HIV-specifieke CD8+ T-cellen kunnen.
2. Onderzoeken of HIV-specifieke CD8+ T-cellen een veranderde post-transcriptionele regulatoren expressie hebben.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42584

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CD8 + T-cellen in HIV

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV-infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CD8+ T-cellen, HIV, Post-transcriptionele control, T cel uitputting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit is een onderzoek gericht op uitputting van HIV-specifieke CD8 + T-cellen en hoe deze functionele gebreken kunnen worden gemodificeerd door epi-genetische inhibitoren. De belangrijkste studie parameters zijn; a) fenotypische en functionele karakterisering van HIV- en CMV-specifieke CD8 + T-cellen van HIV-geïnfecteerde individuen; b) functie toename en terugdraaien uitputtingsfenotype door epi-genetische remmers; c) expressie patroon van geselecteerde posttranscriptionele modifiers HIV- en CMV-specifieke CD8 + T-cellen van HIV-geïnfecteerde individuen.

Secundaire uitkomstmaten

Non applicable

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antigeen-specifieke cytotoxische CD8 + T cellen worden beschouwd als belangrijke spelers in de beschermende immuunreactie tegen acute en chronische virale infecties. Uit verschillende studies blijken CD8+ T cellen een sleutelrol te spelen bij infecties met het humane immunodeficiëntie virus (HIV). Hoewel de immuunrespons van HIV geïnfecteerde individuen jarenlang de HIV replicatie onder controle kan houden, zal uiteindelijk HIV-specifieke CD8 + T cellen falen in het verwijderen of controleren van de HIV-infectie waardoor AIDS ontstaat. De vraag rijst of dit falen van HIV-specifieke CD8 + T-cellen om langdurige HIV uit te roeien of te beheersen leidt tot uitputting van HIV-specifieke CD8 + T-cellen met functioneel verlies van virus-specifieke CD8 + T-cellen bij chronische virale infecties tot gevolg. Mechanismen welke genactiviteit regelen omvatten epi-genetische modificatie en post-transcriptie

regulatie. Epi-genetische modificatie leidt tot veranderingen in chromatine structuur door middel van methylering van DNA en modificatie van histonen. Epi-genetisch gemedieerde gen-silencing werd onlangs ook gekoppeld aan CD8 + T cel uitputting. Aangezien epi-genetische veranderingen reversibel zijn, kunnen remmende enzymen die betrokken zijn bij epi-genetische veranderingen een nieuwe aanpak zijn om de functie van T-cellen te moduleren bij virale infecties. Post-transcriptionele regulatie is een ander mechanisme om de gen activiteit te controleren. Tot dus ver zijn microRNA, lang niet-coderend RNA, en RNA-bindende eiwitten betrokken bij veranderde genexpressie in een netwerk van silencing mechanisme zoals translatie, mRNA destabilisatie, voorkoming van degradatie en modulerende lokalisatie. Er is zeer weinig bekend over de rol die deze post-transcriptionele regulatoren spelen bij immuunresponses en specifieke cytotoxische CD8 + T-cellen, hoewel dysregulerende post-transcriptionele regulatoren kunnen bijdragen tot het uitgeputte fenotype van HIV-specifieke CD8 + T-cellen. In deze studie analyseren we het epi-genetisch remmende effect op HIV- en CMV-specifieke CD8 + T-cel functies. Ook zullen we de expressie profielen van verscheidene post-transcriptionele regulatoren in HIV- en CMV-specifieke CD8 + T-cellen van HIV-geïnfekteerde controles karakteriseren. We maken van het voordeel gebruik om twee verschillende virus-specifieke CD8+ T-cellen te analyseren in dezelfde HIV-geïnfekteerd individu: HIV-specifieke CD8 + T cellen zijn uitgeputte virus-specifieke CD8 + T-cellen welke niet in staat zijn een chronische virus infectie te controleren en CMV-specifieke CD8+ T-cellen welke succesvol een chronische CMV infectie beheersen. Dit maakt het mogelijk om direct het effect van epi-genetische remmers en de expressie van post-transcriptionele regulatoren in beide CD8+ T-celpopulaties te vergelijken en welke werking het gedrag van de defecte HIV-specifieke CD8 + T-cellen zal herstellen tot het niveau van de succesvolle CMV-specifieke CD8 + T-cellen.

Doel van het onderzoek

1. Onderzoeken of epi-genetische remmers uitputting van HIV-specifieke CD8+ T-cellen kan keren.
2. Onderzoeken of HIV-specifieke CD8+ T-cellen een veranderde post-transcriptionele regulatoren expressie hebben.

Onderzoeksoptzet

In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van perifere bloed dat is verkregen via venapunctie van HIV geïnfekteerde individuen. In vitro experimenten worden uitgevoerd op geïsoleerde lymfocyten. Chronisch HIV-geïnfekteerde vrijwilligers wordt gevraagd om bloed te doneren (maximaal 50 ml, 5 buizen) ofwel tijdens hun arts bezoek of tijdens een gepland bezoek voor bloeddonatie. PBMC worden geïsoleerd uit perifere bloed en geanalyseerd of gekweekt in vitro. Voor de epi-genetische inhibitor studies zullen we PBMC in kweek behandelen met verschillende epi-genetische remmers waarna het fenotype en de functie van HIV-specifieke en CMV-specifieke CD8 + T-cellen worden geanalyseerd. Het

fenotype van HIV-specifieke CD8 + T-cellen wordt onmiddellijk na isolatie of na peptide stimulatie bepaald door flowcytometrie (memory differentiatie, cytokine productie en remmende receptor expressie). In sommige gevallen zal HIV-specifieke CD8 + T-cellen met peptide worden gestimuleerde en proliferatie worden gemeten. In sommige experimenten zullen we de snelheid van celdood van HIV-specifieke CD8 + T-cellen onderzoeken. Voor het onderzoek naar post-transcriptionele regulatoren zullen we HIV- en CMV-specifieke CD8 + T-cellen uit PBMC sorteren en m.b.v. RT-PCR en RNAseq zullen we de expressie van geselecteerde post-transcriptionele regulatoren (miRNA, lncRNA en RBP) analyseren. Voor sommige post-transcriptionele regulatoren, zullen we de intracellulaire expressie meten m.b.v. flowcytometrie als de test beschikbaar is.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen voordelen voor deelnemers aan dit in vitro onderzoek. Het enige potentiële risico van deelname aan deze studie is het geringe risico verbonden aan bloeddonatie door middel van venapunctie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN
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 > 18 jaar

Aangetoonde HIV-1 infectie

Behandeling of virale lading die passen in een van de studiegroepen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Onvermogen om 50 ml bloed te doneren

Zwangerschap of borstvoeding

Ernstige ziekte verschijnselen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 396

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum:

08-09-2015

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(Rotterdam)

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

NL53938.078.15