

B cel monitoring in jonge en oudere gezonde vrijwilligers, jonge rokers, oudere rokers en in patienten met stabiele coronaire hart en vaatziekten

Gepubliceerd: 04-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Hoofddoel Vergelijken van:- circulerende subgroepen van B-cellen,- subgroepen van immunoglobulines,- B-celfunctionaliteit (door middel van ex vivo-uitdagingen),- en andere relevante immuuncellen tussen jonge gezonde donoren (18-25 jaar oud), oudere...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47964

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B cel monitoring in gezonde donoren, rokers en CAD patienten

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

hart en vaatziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Investigator Sponsored Study;with support from Vaccination in

Atherosclerosis grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B cel, hart en vaat ziekten, regulatoire B cel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Circulerende B-cel subsets:

- B1-cellen
- Naïeve B-cellen
- Overgangs-B-cellen
- Niet-klasse geschakelde geheugen B-cellen
- Klasse geschakelde geheugen B-cellen
- Plasmablasten en plasmacellen
- Regulerende B-cellen
- Leeftijdgerelateerde B-cellen

Immunoglobuline klassen:

- totaal IgG, IgM, IgE. oxLDL IgG1, IgG2 + IgM.
- oxLDL-specifieke IgM en IgG ELISpot

B-celfunctionaliteit, door middel van ex vivo-challenges, evalueren van:

- Pathways:
 - * TLR7-stimulatie
 - * TLR9-stimulatie
- Uitlezingen:

- * Cellulair mRNA (geïsoleerde B-cellen)
 - * Circulerende cytokinen (bijvoorbeeld IL-10 en IL-35 + IL-12p70, IL-1*, TNF*, IL-6, IL-17)
 - * Afgescheiden cytokinen na stimulatie (bijvoorbeeld IL-10, IL-35, TGF*, pro-inflammatoire cytokines)
 - * Intracellulaire cytokines (bijvoorbeeld IL-10, IL-35)
 - * Oppervlaktemarkers op B-cellen (niet-lineage markers) (bijvoorbeeld PD-1, PDL-1, PDL-2, TIM-1)
 - Andere relevante immuuncellen waaronder, maar niet beperkt tot:
 - o CD4 + T-cellen (Th1 / Th2 / Th17 / Treg), CD8 + T-cellen, inflammatoire monocyten, neutrofielen, basofielen
 - Routine laboratorium bloedtesten:
 - o Chemistry
 - o Hematologie
 - Immuuncellen in vetweefsel
- Secundaire uitkomstmaten**
- N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose is een chronische ontstekingsziekte van de slagaderwand. Behandeling van atherosclerose is al jaren gebaseerd op lipidenverlagende therapieën, waardoor meerdere risicofactoren worden verminderd. Adaptieve immuniteit speelt een sleutelrol in de pathogenese van atherosclerose. Accumulerend bewijs ondersteunt het idee dat immunisatie met antigene eiwitten of peptiden atherosclerose kan verminderen. Modulatie van het adaptieve

immuunsysteem kan atherosclerose behandelen of voorkomen, en leiden tot de ontwikkeling van meer selectieve en minder schadelijke interventies, terwijl de verdedigingsmechanismen van de host tegen infecties en tumoren intact blijven. Veroudering is een van de belangrijkste oorzaken van atherosclerose en met een snel toenemende ouder wordende bevolking is er een enorme behoefte om ons begrip van immuunresponsen tijdens hart- en vaatziekten te verbeteren om de meest effectieve therapeutische interventie voor de patiënt te ontwikkelen. Hoewel de rol van T-cellen in de ontwikkeling en progressie van atherosclerose al tientallen jaren uitgebreid is bestudeerd, heeft pas recent de rol van B-cellen meer aandacht gekregen. Subgroepen van B-cellen worden gevonden in atherosclerotische plaques bij de mens en in muizen. Van B-cellen wordt lang gedacht dat ze een algemeen beschermend effect hebben bij atherosclerose. Recente studies hebben echter verschillende effecten van verschillende subgroepen van B-cellen geïdentificeerd. B1-cellen zijn atheroprotectief, voornamelijk via de productie van natuurlijke IgM-antilichamen die geoxideerd lipoproteïne met lage dichtheid en apoptotische cellen binden. B2-cellen worden als proatherogeen voorgesteld, via productie van IgG, uitscheiding van TNF α en activering van CD4-T-cellen. Ten slotte is er een kleine subset van regulerende B-cellen (Bregs) van de milt die beschermen tegen atherosclerotische ontsteking door het genereren van Tregs en de productie van ontstekingsremmende cytokines IL-10 en TGF- β en proapoptotische moleculen bevorderen. Het is niet bekend of Bregs een permanent bestaande celsubset zijn of zijn afgeleid van B-cellen na specifieke stimulatie.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

Vergelijken van:

- circulerende subgroepen van B-cellen,
- subgroepen van immunoglobulines,
- B-celfunctionaliteit (door middel van ex vivo-uitdagingen),
- en andere relevante immuuncellen

tussen jonge gezonde donoren (18-25 jaar oud), oudere gezonde donoren (> 60 jaar), jonge rokers (18-25 jaar oud), zware rokers (> 45 jaar) en patiënten met een stabiele coronaire hartziekte (> 60 jaar) .

- Immuuncellen in vetweefsel.

Secundaire doelstellingen

- Ontwikkeling van optimale flowcytometriepanels voor de identificatie van verschillende B-cel subsets;
- Opstelling van ex vivo B-celuitdagingen voor evaluatie van B-celfunctionaliteit.

Onderzoeksopzet

Single-center observationele studie

Inschatting van belasting en risico

Bij proefpersonen zal een enkele bloedafname en vetbiopsie gedaan worden, er zijn geen voordelen of risico's te verwachten.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

Gezonde vrijwilligers

1. gezonde mannelijke proefpersonen (18-25 jaar of > 60 jaar);
2. mogelijkheid om deel te nemen, en bereidheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.
3. BMI 18 - 28

Rokers:

1. gezonde mannelijke proefpersonen (18-25 jaar of >45 jaar);
2. mogelijkheid om deel te nemen, en bereidheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.
3. BMI 18 - 28
4. vrijwilligers > 45 jaar: roken minstens 15 pack years, vrijwilligers 18-25 jaar: roken minstens een half pakje per dag, voor tenminste 6 maanden.,

CAD-patiënten:

1. mannelijke en vrouwelijke patiënten (> 60 jaar) met bewezen stabiele atherosclerotische coronaire hartziekte, gedefinieerd als zijnde een revascularisatieprocedure gevolgd door een periode van ten minste één jaar zonder tekenen of symptomen van coronaire hartziekte;
2. het hebben van een van de volgende risicofactoren: hoog cholesterol, roken, diabetes, hoge bloeddruk of bekend risico.
3. vermogen om deel te nemen, en bereidheid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.
4. BMI 18 - 28

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

gezonde vrijwilligers:

1. bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening (op basis van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en vitale functies) die, naar de mening van de onderzoeker, de studiedoelstellingen zou kunnen verstoren;
2. bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die het immuunsysteem beïnvloedt.
3. het hebben van een van de volgende risicofactoren voor CAD: hoog cholesterol, roken, diabetes, hoge bloeddruk of bekend risico.
4. het gebruik van medicatie of vitamines / mineraal / kruiden / voedingssupplement binnen minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek is verboden, als de onderzoeker van oordeel is dat dit de studiedoelstellingen kan verstoren.
5. lichaamsgewicht <50 kg; BMI <18 of >28
6. roken of middelenmisbruik, inclusief alcohol en drugs;
7. verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan deelname;
8. onwil of onvermogen om te voldoen aan het onderzoeksprotocol om een **andere reden., rokers:
1. bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening (op basis van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en vitale functies) die, naar de

- mening van de onderzoeker, de studiedoelstellingen zou kunnen verstoren;
2. bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die het immuunsysteem beïnvloedt.
 3. het gebruik van medicatie of vitamines / mineraal / kruiden / voedingssupplement binnen minder dan 5 halfwaardetijden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek is verboden, als de onderzoeker van oordeel is dat dit de studiedoelstellingen kan verstoren.
 4. lichaamsgewicht <50 kg; BMI <18 of >28
 5. middelenmisbruik, inclusief alcohol en drugs;
 6. verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan deelname;
 7. onwil of onvermogen om te voldoen aan het onderzoeksprotocol om een **andere reden., CAD-patiënten:
1. bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening anders dan stabiele CAD (op basis van medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en vitale functies) die, naar de mening van de onderzoeker, de studiedoelstellingen zou kunnen verstoren;
 2. bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening anders dan stabiele CAD die het immuunsysteem beïnvloedt.
 3. lichaamsgewicht <50 kg; BMI <18 of >28
 4. drugsmisbruik, waaronder alcohol en drugs;
 5. verlies of bloeddonatie van meer dan 500 ml binnen drie maanden voorafgaand aan deelname;
 6. onwil of onvermogen om te voldoen aan het onderzoeksprotocol om een **andere reden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-03-2019

Aantal proefpersonen: 150

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

NL68390.056.19