

Bloedafname om dendritische cel-afhankelijke T cel responsen te bestuderen en te beïnvloeden

Gepubliceerd: 09-07-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Vergaren van een beter fundamenteel begrip over de werking van het humane immuunsysteem. Ons onderzoek focust zich met name op de mechanismen die betrokken zijn bij 2 aspecten: 1. De inductie van Tregs (en remmen van Th2 cel polarisatie) door DCs...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54980

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DC modulatie om T cellen te sturen

Aandoening

- Overige aandoening
- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

allergie, auto-immuniteit

Aandoening

met name gezonde vrijwilligers worden geïnccludeerd. Donoren met een allergie of auto-immuunziekte worden niet uitgesloten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC, locatie AMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Citeq BV, DC4U, Dutch Arthritis Foundation; Health Holland, NanoPass Technologies Ltd., Trajectum Pharma BV, U-Needle BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloed cellen, Dendritische cellen, Immuunmodulatie, T lymfocyten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit is niet direct van toepassing binnen ons onderzoek. Belangrijke aspecten die wij in vitro onderzoeken zijn:

- T cel polarisatie richting Th1, Th2, Th17, en Treg fenotype
- DC functie/activatie
- neutrofiel functie/activatie

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een effectief en evenwichtig immuunsysteem is cruciaal om de gezondheid en levensduur van mensen te behouden en te bevorderen, en vormt de basis voor een effectieve bestrijding van besmettelijke ziekten. Afwijkende immuunresponsen vormen een groot gezondheidsprobleem, omdat het chronische immuunziekten veroorzaakt. Chronische immuunziekten kunnen enerzijds het gevolg zijn van te sterke ontstekingsreacties (allergieën en auto-immuunziekten zoals artritis en diabetes), maar anderzijds het gevolg van te zwakke afweerreacties (kanker en ongecontroleerde infecties).

Adaptieve immuunreacties die worden geïnduceerd tijdens infecties en chronische immuunziekten worden over het algemeen gekenmerkt door een (over)activering van specifieke T helper cel subsets, voornamelijk Th1 en Th17 cellen bij

auto-immuniteit, en Th2 cellen bij allergieën. Het onbetwiste paradigma is dat de ontwikkeling van deze antigeen-specifieke effector T cellen rechtstreeks wordt gestuurd door dendritische cellen (DCs)

DCs zijn de poortwachters van het menselijke lichaam. Deze cellen bevinden zich op grensgebieden met de buitenwereld, zoals de huid, longen en de darmen, en speuren voortdurend naar onraad. Wanneer deze cellen in aanraking komen met binnendringende ziekteverwekkers, slaan ze alarm en zullen afweerreacties opstarten om de binnendringer zo snel mogelijk te elimineren. Dit gebeurt onder ander door het aanzetten van antigeen-specifieke adaptieve immuunreacties die gekenmerkt worden door de activatie van T helper cellen. Afhankelijk van de pathogeen zal de DC een T cel sturen richting een Th1, 2, of 17 fenotype. Echter, lichaamseigen stoffen en sommige lichaamsvreemde stoffen (b.v. kleine deeltjes van planten, huisdieren of micro-organismen die door de lucht zweven) zijn niet gevaarlijk. In dat geval moeten DCs juist afweerreacties remmen door T cellen niet te activeren, of door zogenaamde regulatoire T cellen (Tregs) te induceren. Deze Tregs kunnen dan de activatie van andere T helper cellen remmen. Het remmen van afweerreacties tegen deze onschuldige stoffen wordt tolerantie genoemd.

Doel van het onderzoek

Vergaren van een beter fundamenteel begrip over de werking van het humane immuunsysteem.

Ons onderzoek focust zich met name op de mechanismen die betrokken zijn bij 2 aspecten:

1. De inductie van Tregs (en remmen van Th2 cel polarisatie) door DCs bloot te stellen aan bepaalde adjuvantia, zoals Vitamine D3.
2. De inductie van Th17 cellen die afhankelijk is van een samenwerking tussen DCs en cellen van het aangeboren immuunsysteem, de neutrofielen.

Het uiteindelijke doel van ons onderzoek is om ziekte modulerende therapieën te ontwikkelen door DC-gemedieerde immuunresponsen te sturen. Dit is in tegenstelling tot veel huidige therapieën, die gericht zijn op het bestrijden van symptomen, maar het ziekteproces niet aanpakken. Meer fundamentele kennis van de onderliggende mechanismen die betrokken zijn bij het opzetten van effectieve, op maat gemaakte immuunreacties tegen specifieke ziekteverwekkers, is essentieel voor ons onderzoek. Bovendien ontwikkelen wij strategieën om immuunmodulerende stoffen en allergenen/antigenen op een veilige en effectieve manier naar DCs te targeten, met als doel om T cel responsen in het lichaam te juiste kant op te pushen en zo ziekteactiviteit remmen.

Onderzoeksopzet

Wekelijks zal bloed worden afgenomen van gezonde vrijwilligers. Het bloed dat

we verzamelen van gezonde donoren zal gebruikt worden om de cellen te verkrijgen die nodig zijn voor ons onderzoek: T cellen, neutrofielen, en monocytten. Monocytten zullen in het laboratorium worden gekweekt tot DCs, die vervolgens voor onze experimenten gebruikt zullen worden.

Deze cellen worden in het lab gebruikt om in vitro experimenten mee uit te voeren. Afhankelijk van de geplande experimenten, duren de proeven 1 dag (bijvoorbeeld neutrofiel functie onderzoek) tot maximaal 3 weken (onderzoek naar DC-gemedieerde T cel polarisatie richting verschillende T cel fenotypes).

Na afloop van de proeven worden de cellen weggegooid. Cellen die zijn geïsoleerd uit het bloed, maar niet meteen kunnen worden gebruikt in de proeven (vaak kunnen er meer cellen worden geïsoleerd dan we direct kunnen gebruiken) zullen worden opgeslagen in vloeibare stikstof. Op een later moment kunnen deze cellen alsnog gebruikt worden.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames kunnen soms milde pijnklachten veroorzaken of een bloeditstorting geven. Bij elke deelname wordt er 1 of 2 maal bloed afgenomen, in het laatste geval met een tussenperiode van 6 tot 7 dagen. Per keer nemen we maximaal 100 mL bloed af, wat voor volwassenen geen problemen zal veroorzaken. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 mL bloed per keer afgenomen. Bij 2 bloedafnames zal bij de tweede afname niet meer dan 20 mL worden afgenomen. Wij schatten de belasting en de risico's in als zeer beperkt.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC, locatie AMC

Meibergdreef 15
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC, locatie AMC

Meibergdreef 15
Amsterdam 1105 AZ
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 tussen 18 en 65 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- een actieve ontsteking of infectieziekte op moment van bloedafname
- gebruik van ontstekingsremmers of biologicals binnen 6 maanden voor bloedafname
- actieve maligniteiten
- studenten of collega's die werken op onze eigen afdeling

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:	01-06-2021
Aantal proefpersonen:	150
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL73819.018.21