

پروتکل کارآزمایی بالینی مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران

۱۴۰۵/۰۶/۲۷

ارزیابی بالینی ادجوانت ایمونوژن تراپی با سلول های دندرتیکی بارگیری شده با mRNA توموری اتولوگ، در بیماران مبتلا به سرطان معده

چکیده پروتکل

هدف از مطالعه

ارزیابی بالینی ادجوانت ایمونوژن تراپی با سلول های دندرتیکی بارگیری شده با mRNA توموری اتولوگ

طراحی

بیماران در سه گروه براساس درجات دوز سلول تقسیم می شوند. بیمار قابل ارزیابی با دوز کم، دوز متوسط و دوز بالا طی چهار مرتبه واکسینه می شوند.

نحوه و محل انجام مطالعه

دانشگاه علوم پزشکی مشهد تولید سلولهای دندرتیک نابالغ از منوسیت های خون محیطی بیمار، مجاور کردن این سلولها با آنتی ژنهای توموری بیمار، القاء بلوغ، تزریق سلولهای دندرتیک بالغ به بیمار از آنجائیکه این مطالعه فازیک و دو کارآزمایی بالینی می باشد لذا در آن گروه کنترل در نظر گرفته نشده است.

شرکت کنندگان/شرایط ورود و عدم ورود

در صورت ابتلا به بیماری های سیستمیک و بیماری های نقص ایمنی که احتمال تداخل در نتایج درمان و یا بروز سایر مشکلات برای بیمار وجود داشته باشد؛ استفاده از کورتون جهت درمان بیمار در مرحله آفرزین مجاز ولی در مرحله ایمونوتراپی ممنوع میباشد و حداقل ۲ هفته قبل از شروع ایمونوتراپی باید قطع شود. بجز استروئید های استنشاقی و یا موضعی پوستی؛ بیماران مبتلا به هپاتیت B، هپاتیت C و HIV و بطور کل هر نوع عفونت فعال؛ بیماران با تومور در حال پیشرفت و یا مقاوم به درمان بعد از درمان های استاندارد شیمی درمانی از طرح خارج نخواهند شد؛ بیمارانی که در طی ایمونوتراپی به هر علت نیاز به شیمی درمانی و یا رادیو تراپی پیدا کنند؛ آنزیم های کبدی بیشتر از ۵ برابر میزان طبیعی؛ بیلروبین سرم توتال برابر یا بیشتر از ۵ میلی گرم در دسی لیتر؛ کراتینین سرم بیشتر از ۲ میلی گرم در دسی لیتر؛ تعداد گلبول های سفید کمتر از ۲۵۰۰ در میلی متر مکعب خون؛ تعداد پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰۰ در میلی متر مکعب خون؛ بارداری و شیردهی؛ ابتلا به بدخیمی دیگر در ۵ سال گذشته؛ اعتیاد به مواد تزریقی؛ عدم امضای موافقت نامه.

گروه های مداخله

سلولهای دندرتیک بارگذاری شده با آنتی ژن توموری

متغیرهای پیامد اصلی

عوارض جانبی طی 72 ساعت

اطلاعات عمومی

علت بروز رسانی

نام اختصاری

اطلاعات ثبت در مرکز

شماره ثبت کارآزمایی در مرکز: IRCT20170208032451N1

تاریخ تایید ثبت در مرکز: 14-09-2020، ۱۳۹۹/۰۶/۲۴

زمان بندی ثبت: prospective

آخرین بروز رسانی: 14-09-2020، ۱۳۹۹/۰۶/۲۴

تعداد بروز رسانی ها: 0

تاریخ تایید ثبت در مرکز

14-09-2020، ۱۳۹۹/۰۶/۲۴

اطلاعات تماس ثبت کننده

نام

محمدرضا عباس زادگان

نام سازمان / نهاد

دانشگاه علوم پزشکی مشهد- مرکز تحقیقات ژنتیک پزشکی

کشور

جمهوری اسلامی ایران

تلفن

+98 51 3711 2343

آدرس ایمیل

abbasazadeganmr@mums.ac.ir

وضعیت بیمار گیری

بیمار گیری تمام شده

منبع مالی

تاریخ شروع بیمار گیری مورد انتظار

2021-01-20، ۱۳۹۹/۱۱/۰۱

تاریخ پایان بیمار گیری مورد انتظار

2024-01-21، ۱۴۰۲/۱۱/۰۱

تاریخ شروع بیمارگیری تحقق یافته

خالی

تاریخ پایان بیمارگیری تحقق یافته

خالی

تاریخ خاتمه کارآزمایی

خالی

عنوان علمی کارآزمایی

ارزیابی بالینی ادجوانت ایمونوژن تراپی با سلول های دندرتیکی بارگیری شده با mRNA توموری اتولوگ، در بیماران مبتلا به سرطان معده

عنوان عمومی کارآزمایی

ایمونوتراپی سرطان معده

هدف اصلی مطالعه

درمانی

شرایط عمده ورود و عدم ورود به مطالعه

شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

۱- بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده که از نظر بافت شناسی بدخیمی پیشرفته آنها (انتشار سلولهای سرطانی به غدد لنفاوی و متاستاز توموری) تأیید شده و فرم رضایت آگاهانه را پر کرده اند. ۲- سن بیمار در زمان تشخیص بیماری باید بیشتر از ۱۸ سال باشد. ۳- پارامترهای آزمایشگاهی طبیعی که از جمله این تست ها بررسی: Ca, P, Na, K, Cl, Mg, HCO₃, ABG, Lactic acid, PT, aPTT, INR, BT, Protein C & S, D-Dimer, VWF, CPK, LDH, Tl, ALP, Lipase, Amylase, GGT, OB, CBC diff, Hgb electrophoresis, Serum Iron, Transferrin saturation, TIBC, CH50 (total complement), ESR, CRP, ACE, ANA, Anti CCP, RF, Auto antibodies, UA, Uric acid, Cr, Urea, SGPT, SGOT, Bilirubin, Albumin, Lipid profile, ACTH, Cortisol, FBS, HbA1c, OGT, ACTH, Cortisol, FBS, HbA1c, OGTT, Insulin, PTH, GH, Calcitonin, TFT, Testosterone, LH, FSH, Estrogen, Progesterone, PRL ۴- جهت شروع ایمونوتراپی حداقل باید ۴ هفته از آخرین کورس شیمی درمانی و یا رادیوتراپی گذشته باشد و تمامی عوارض شیمی درمانی باید برطرف گردیده باشد. وضعیت کارکرد براساس معیار کارنوفسکی بیشتر از ۶۰ درصد باشد میزان بقای مورد انتظار بیشتر از ۶ ماه

شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

وجود متاستاز مغزی داشتن بیماری های اتوایمونی عدم عملکرد طبیعی قلب، کبد، کلیه، مغز و دیگر ارگان های مهم

سن

از سن 18 ساله تا سن 80 ساله

جنسیت

هر دو

فاز مطالعه

1-2

گروه های کور شده در مطالعه

اطلاعات موجود نیست

حجم نمونه کل

حجم نمونه پیش بینی شده: 5

تصادفی سازی (نظر محقق)

مصادق ندارد

توصیف نحوه تصادفی سازی

کور سازی (به نظر محقق)

کور نشده است

توصیف نحوه کور سازی

دارو نما

ندارد

اختصاص به گروه های مطالعه

تنها

سایر مشخصات طراحی مطالعه

کد ثبت در سایر مراکز ثبت بین المللی

خالی

تأییدیه کمیته های اخلاق

1

کمیته اخلاق

نام کمیته اخلاق

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس خیابان

میدان پارک- درب شرقی پردیس دانشگاه

شهر

مشهد

استان

خراسان رضوی

کد پستی

9177899191

تاریخ تأیید

2020-01-28, 1398/11/08

کد کمیته اخلاق

IR.MUMS.MEDICAL.REC.1399.100

بیماری های (موضوعات) مورد مطالعه

1

شرح

سرطان معده

کد ICD-10

C16

توصیف کد ICD-10

Malignant neoplasm of stomach

متغیر پیامد اولیه

1

شرح متغیر پیامد

عوارض جانبی

مقاطع زمانی اندازه گیری

7 روز

نحوه اندازه گیری متغیر

ارزیابی بالینی

متغیر پیامد ثانویه

1

شرح متغیر پیامد

پاسخهای ایمنی و بالینی

مقاطع زمانی اندازه گیری

حداقل یک سال

نحوه اندازه گیری متغیر

فلوسیتومتری -الیزا- میزان بقای کلی - میزان بقای عاری از تومور

گروه های مداخله

1

شرح مداخله

طراحی کانستراکت کایمر: در این مطالعه با استفاده از اپی توپهای ایمونوزنتیک آنتی ژنهای LAGE1, NY-ESO1, MAGEA4, مولکول کایمری تهیه می شود که به لحاظ نقش محوری سلولهای دندرتیک درالقا پاسخ ایمنی، به شکل mRNA به درون این سلولها فرستاده می شود تا موجبات تحریک سیستم ایمنی در بیماران سرطانی معده فراهم گردد. با توجه به بیان بیش از اندازه مارکرهای انتخابی (MAGE-A4, LAGE1 و NY-ESO1) در سلولهای توموری معده نسبت به سلولهای نرمال، اساس ساختاری مولکول کانستراکت بر پایه توالی های خاصی از همین ژنها بنا نهاده شد. هدف ما شناساندن این پروتئینها به سلولهای لنفوسیتی بعنوان تومور مارکر است، از آنجائیکه انتقال ژن کامل و یا mRNA کامل هر سه مارکر به سلولهای عرضه کننده آنتی ژن دشوار

کد پستی
۹۱۳۷۹۱۳۳۱۶
تلفن
3031 3854 51 98+
ایمیل
homaeeef@mums.ac.ir

2

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان قائم
نام کامل فرد مسوول
حسین رحیمی
آدرس خیابان
خیابان احمدآباد
شهر
مشهد
استان
خراسان رضوی
کد پستی
99199-91766
تلفن
0001 3840 51 98+
ایمیل
rahimihs@mums.ac.ir

حمایت کنندگان / منابع مالی

1

حمایت کننده مالی
نام سازمان / نهاد
دانشگاه علوم پزشکی مشهد
نام کامل فرد مسوول
محسن تفقدي
آدرس خیابان
خیابان دانشگاه
شهر
مشهد
استان
خراسان رضوی
کد پستی
9138813944
تلفن
1538 3841 51 98+
ایمیل
tafaghodim@mums.ac.ir

ردیف بودجه
کد بودجه
آیا منبع مالی همان سازمان یا نهاد حمایت کننده مالی است؟
بلی
عنوان منبع مالی
دانشگاه علوم پزشکی مشهد
درصد تامین مالی مطالعه توسط این منبع
100
بخش عمومی یا خصوصی
عمومی
مبدأ اعتبار از داخل یا خارج کشور
داخلی
طبقه بندی منابع اعتبار خارجی
خالی

است، لذا از هر پروتئین قسمتهای انتخاب و در کنار هم در یک مولکول سنتز شدند. ساخت mRNA مربوط به کانستراکت توسط کیت Mmessage Mmachin: پلاسمید PGEM-4Z/GFP/A64 که دارای یک دنباله پلی تیمینی در انتهای ناحیه رونویسی شونده است بعنوان وکتور هدف برای کانستراکت سنتز شده استفاده می شود. تکثیر Chimeric Antigen mRNA با استفاده از واکنش In vitro transcription انجام می شود. لکوفریزس و جداسازی مونوسیت ها از خون محیطی: جدا سازی مونوسیت ها و لنفوسیت های بیمار از سلول های تک هسته ای خون محیطی (PBMC) توسط دستگاه لکوفریز انجام می گیرد. پس از جدا سازی سلول های مونوسیت و لنفوسیت توسط کیت های اختصاصی لکوفریز، سلول ها به آزمایشگاه منتقل شده تا مراحل تبدیل آن ها به سلول DC در شرایط آزمایشگاهی انجام گردد. جهت جدا سازی سلول های لنفوسیت T، که مورد نیاز در مراحل بعدی آزمایش می باشند با بکار گیری از روش معمولی چسباندن سلول های مونوسیتی به کف فلاسک کشت، سلول های متصل نشده همان سلول های لنفوسیت T می باشند که جهت مراحل بعدی تست مورد استفاده قرار می گیرند. تولید دندریتیک سل های نابالغ (DC immature): مطابق دستورالعمل استاندارد از مونوسیت های خون، در شرایط کشت آزمایشگاهی و با افزودن سیتوکاین های IL-4، GM-CSF با غلظت های مشخص در طی ۵ تا ۷ روز سلول های مونوسیت به سلول های دندریتیک نابالغ تبدیل می شوند. در پایان این مرحله، سلول های تولید شده دندریتیک سل یا DC immature توسط فلوسایتمتری مورد ارزیابی قرار می گیرند. انتقال Chimeric Antigen mRNA به سلولهای DC نابالغ (بارگیری DC): در این مرحله سلول های DC نابالغ با Chimeric Antigen mRNA 25 µg/mL توسط نانوپارتیکل به سلول DC منتقل می گردد. مرحله بلوغ DC (Maturation DC) بوسیله مخلوط سیتوکاینی: در این مرحله DC بار گیری شده جهت بالغ شدن در مجاورت محرک های بلوغ قرار می گیرند. در محیط کشت RPMI-1640 بوسیله cocktail سیتوکاینی حاوی مخلوط سیتوکاین های IL-1, IL-6, PGE2, TNF-α در مدت 2-3 روز مراحل بلوغ سلول های DC انجام می شود. بررسی فنوتیپی سلول های DC تولید شده: این عمل توسط دستگاه فلوسیتومتری و آنتی بادی های مونوکلونال و با بررسی مارکرهای CD80, CD86, CD14, CD83, CCR7 و HLA-DR صورت می گیرد. برنامه واکسیناسیون: بیماران در دو گروه براساس درجات دوز سلول تقسیم می شوند. بیمار قابل ارزیابی اول با دوز کم (تزریق / دوز سلول ۱×۱۰۷)، بیمار قابل ارزیابی دوم با دوز متوسط (تزریق / دوز سلول ۳×۱۰۷)، و بیمار قابل ارزیابی سوم با دوز بالا (تزریق / دوز سلول ۱×۱۰۸) واکسینه می شوند. چهار مرتبه واکسیناسیون متوالی با سلول های دندریتیک بارگیری شده با آنتی ژن های کایمیریک به صورت داخل وریدی هر هفته یکبار (دوره ۲۱ روزه) انجام می گیرد. بیمار چهارم و پنجم سلول های دندریتیک بارگیری شده با آنتی ژن های دندریک را به صورت داخل وریدی به همراه (تزریق / دوز سلول ۱×۱۰۶) به صورت داخل پوستی به ناحیه ساعد یا ران ۴ بار با فاصله زمانی دو هفته بین هر واکسن تزریق می گردند.

طبقه بندی

درمانی - غیره

مراکز بیمار گیری

1

مرکز بیمار گیری
نام مرکز بیمار گیری
بیمارستان امام رضا
نام کامل فرد مسوول
فاطمه همایی شانديز
آدرس خیابان
میدان امام رضا
شهر
مشهد
استان
خراسان رضوی

کشور مبدا
طبقه بندی موسسه تامین کننده اعتبار
دانشگاهی

فرد مسوول پاسخگویی عمومی کارآزمایی

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد
دانشگاه علوم پزشکی مشهد
نام کامل فرد مسوول
محمدرضا عباس زادگان
موقعیت شغلی
استاد
آخرین مدرک تحصیلی
Ph.D.

سایر حوزه های کاری/تخصص ها
ژنتیک پزشکی
آدرس خیابان

درب شرقی پردیس دانشگاه فردوسی
شهر
مشهد

استان
خراسان رضوی
کد پستی
9177948564

تلفن
2000 3800 51 98+

ایمیل
abbas zadeganmr@mums.ac.ir

فرد مسوول پاسخگویی علمی مطالعه

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد
دانشگاه علوم پزشکی مشهد
نام کامل فرد مسوول
محمدرضا عباس زادگان
موقعیت شغلی
استاد
آخرین مدرک تحصیلی
Ph.D.

سایر حوزه های کاری/تخصص ها
ژنتیک پزشکی
آدرس خیابان

میدان آزادی، درب شرقی پردیس دانشگاه
شهر
مشهد

استان
خراسان رضوی
کد پستی

تلفن
9177899191
0985138002000
ایمیل
abbas zadeganmr@mums.ac.ir

فرد مسوول به روز رسانی اطلاعات

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد
دانشگاه علوم پزشکی مشهد
نام کامل فرد مسوول
محمدرضا عباس زادگان
موقعیت شغلی
استاد
آخرین مدرک تحصیلی
Ph.D.

سایر حوزه های کاری/تخصص ها
ژنتیک پزشکی
آدرس خیابان

میدان آزادی، درب شرقی پردیس دانشگاه
شهر
مشهد

استان
خراسان رضوی
کد پستی
9177948564

تلفن
2000 3800 51 98+

ایمیل
abbas zadeganmr@mums.ac.ir

برنامه انتشار

فایل داده شرکت کنندگان (IPD)
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد
توجه/علت عدم تصمیم/عدم انتشار IPD
اطلاعات بیشتری وجود ندارد
پروتکل مطالعه
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد
نقشه آنالیز آماری
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد
فرم رضایتنامه آگاهانه
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد
گزارش مطالعه بالینی
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد
کدهای استفاده شده در آنالیز
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد
نظام دسته بندی داده (دیکشنری داده)
خیر - برنامه ای برای انتشار آن وجود ندارد