

Titel: Evaluering af immunresponset efter vaccination mod sæsoninfluenza

Forsøgsansvarlig: Læge, Ph.D. Morten Orebo Holmström

Sponsor: Professor, Ph.D., Dr. Tech. et Dr. Med Mads Hald Andersen

Forsøgssted: Nationalt Center for Cancer Immunoterapi, Onkologisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital, Borgmester Ib Juuls Vej 13, 2730 Herlev.

Formål: Vi ønsker at klarlægge, hvorledes immunsystemet reagerer på vaccination mod influenza. Vi ved, at immunsystemet, ved hjælp af talrige mekanismer, er i stand til at bremse vævsirritation (inflammation), og at disse mekanismer er fuldstændig centrale for immunsystemets evne til at stoppe et immunrespons i forbindelse med overstået infektion. Samtidig ved vi også, at disse immundæmpende mekanismer udgør et vigtigt element i kræftcellers evne til at forhindre immunsystemet i at slå kræftceller ihjel. Kræftceller og andre celler i kræftvævet kan derved hæmme immunsystemets evne til at dræbe kræft. Nyere forskning har imidlertid vist, at immunforsvaret indeholder naturligt forekommende celler, der er i stand til at genkende og dræbe celler, der udtrykker de ovenfor nævnte immundæmpende mekanismer. Laboratorieforsøg viser, at drab af disse immunhæmmende celler øger graden af vævsirritation og nedsætter de bremsende mekanismer, som immunsystemet påføres af kræftceller. Dette princip har vist lovende resultater fra lægemiddelforsøg med vaccination af kræftpatienter mod nogle af de immunhæmmende mekanismer. Resultater tyder på, at vaccinationerne rettet mod de immunhæmmende mekanismer øger immunsystemets evne til at dræbe immunhæmmende celler, og at dette øger graden af vævsirritation i kræftvævet, hvilket øger effekten af kræftbehandlingen.

Ved vaccination mod mikroorganismer såsom influenza og coronavirus narres immunsystemet til at tro, at organismen er inficeret, og der indtræder vævsirritation som er meget lig den, der indtræder ved en rigtig infektion. Denne vævsirritation er nødvendig for at immunsystemet kan rejse et godt immunrespons mod den givne mikroorganisme. Idet der ved vaccination er tale om en kunstig infektion mener vi, at udtrykket af de ovenfor nævnte immunhæmmende mekanismer øges efter vaccination ligesom ved rigtig infektion. Samtidig mener vi også, at mængden af immunceller, som reagerer på stimulering med immunhæmmende mekanismer øges, og at mængden af disse celler i blodet er afgørende for, hvor godt immunsystemet reagerer på vaccination mod influenza.

Vi ønsker derfor at påvise:

1. At mængden af immunhæmmende mekanismer stiger ved vaccination mod sæsoninfluenza.
2. At mængden af immunceller, der reagerer på stimulering med immunhæmmende mekanismer øges.
3. At immunresponset mod de immunhæmmende mekanismer har indflydelse på hvor effektivt immunsystemet reagerer på influenzavaccination.

Dette for at afgøre, om vaccination mod immunhæmmende mekanismer kan bruges i forbindelse med vaccination mod sæsoninfluenza med henblik på at forbedre immunresponset mod influenzavaccinen.

Metode: Der udtages 100 mL blod to gange fra hver forsøgsperson; første gang inden for to dage før influenzavaccination og anden gang inden for to til seks uger efter influenzavaccination. De hvide

blodlegemer samt serum og plasma bliver oprenset og kommer til at indgå i en forskningsbiobank på Nationalt Center for Cancer Immunoterapi, hvor materialet vil blive opbevaret til udløb af projektperioden, der løber fra 1. september til 31. august 2027, der varer fem år. Materialet bliver fuldstændig anonymiseret/pseudonymiseret. De hvide blodlegemer bliver brugt til diverse immuncelleforsøg i laboratoriet for at påvise ovenstående hypoteser og serum samt plasma bruges til at bestemme immunresponsen om influenza. Såfremt der er materiale til overs i biobanken efter afslutning af projektet den 31. august 2027, vil vi ansøge Datatilsynet om oprettelse af en ny biobank med det overskydende materiale til brug for fremtidig forskning. Et sådant nyt forskningsprojekt vil kræve selvstændig godkendelse fra Videnskabsetisk Komité. ~~Biologisk materiale som måtte blive tilovers fra ovenstående projekt vil blive opbevaret på Nationalt Center for Cancer Immunoterapi. Hvis der skulle være materiale til overs i biobanken efter afslutning af dette projekt, vil materialet også kunne anvendes til andre forskningsprojekter på Nationalt Center for Cancer Immunoterapi. Forsøgspersonerne bliver spurgt selvstændigt ind til, hvorvidt de ønsker, at deres biologiske materiale skal kunne bruges til fremtidige forskningsprojekter. Såfremt forsøgspersonerne ikke ønsker dette vil deres materiale blive destrueret ved afslutning af indeværende projekt, hvilket vil sige senest den 31. august 2027.~~

Forsøgspersoner: Vi ønsker at undersøge immunresponsen hos i alt 30 raske forsøgspersoner, som bliver vaccineret mod sæsonbestemt influenza:

Inklusionskriterier:

- Alder $\geq$ 18 år og $<$ 80 år.
- Myndig habil forsøgsperson, der er i stand til at modtage og forstå skriftlig og mundtlig information om projektet.
- Planlagt til vaccination mod sæsoninfluenza inden for kommende to dage efter første blodprøve til projektet.
- ~~— Alder $\geq$ 18 år og $<$ 80 år.~~
- ~~— Myndig habil forsøgsperson, der er i stand til at modtage og forstå skriftlig og mundtlig information om projektet.~~
- ~~— Planlagt til vaccination mod sæsoninfluenza.~~

Eksklusionskriterier:

- Tidligere kræftsygdom (non-melanom hudkræft dog ikke eksklusionskriterie)
- Tidligere eller aktiv bindevævssygdom
- Modtaget organtransplantation eller knoglemarvstransplantation
- Aktiv infektionssygdom såsom forkølelse eller halsbetændelse.
- Medicinering med medicin, der kan ændre immunsystemets sammensætning, fx binyrebarkhormon eller immunmodulerende behandling.
- ~~— Tidligere kræftsygdom (non-melanom hudkræft dog ikke eksklusionskriterie)~~
- ~~— Tidligere eller aktiv bindevævssygdom~~
- ~~— Modtaget organtransplantation eller knoglemarvstransplantation~~
- ~~— Aktiv infektionssygdom såsom forkølelse eller halsbetændelse.~~
- ~~— Medicinering med medicin, der kan ændre immunsystemets sammensætning, fx binyrebarkhormon eller immunmodulerende behandling.~~

Bivirkninger, risici og ulemper: Undersøgelsen er ikke i sig selv forbundet med andre bivirkninger, risici eller ulemper end de, der er knyttet til blodprøvetagning. Ved blodprøvetagning kan der være gener i form af smerte fra stikstedet og eventuelle blødninger. Infektioner er beskrevet, men er uhyre sjældne

Økonomiske forhold: Initiativtager til projektet er professor, centerleder, dr. med. et dr. tech Mads Hald Andersen, Nationalt Center for Cancer Immunoterapi, Onkologisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital. Der gives ingen kompensation til forsøgsparticipanterne. Ansøgerne har ingen økonomiske interesser i projektet.

Offentliggørelse af forsøgsresultater: Alle forsøgsresultater, såvel negative, inkonklusive som positive vil blive offentliggjort i internationale tidsskrifter med peer-review. Såfremt det ikke kan lade sig gøre at offentliggøre i et tidsskrift vil resultaterne blive offentliggjort på hjemmesiden for Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet.

Videnskabsetisk redegørelse: Der ingen større risiko forbundet ved deltagelse i projektet, da eneste intervention er udtagelse af blodprøve. Projektet vil give oplysninger om, hvorvidt den enkelte forsøgspersons immunsystem reagerer på influenzavaccination, og hvorledes immunsystemet reagerer på stimulering med immunhæmmende mekanismer. Det vides ikke på nuværende tidspunkt, hvorvidt dette er fordelagtigt eller ej for den enkelte person.

Anonymisering—Pseudonymisering af prøver: Prøverne bliver navngivet efter projektets identificeringsbogstaver, der er FLU. Prøve fra første patient bliver herefter kaldt FLU-1, prøver fra anden patient bliver kaldt FLU-2 osv. Således er der ingen personhenførbare data på materialet.

Rekrutteringsmateriale, rekruttering af deltagere og forløb for indhentelse af informeret samtykke: Forsøgspersoner rekrutteres blandt ansatte på Onkologisk Afdeling, Herlev-Gentofte Hospital. Alle ansatte på afdelingen bliver, som en del af smitteforebyggelse, hvert år tilbudt vaccination mod sæsoninfluenza. Der bliver informeret om projektet ved morgenkonference eller lignende møder på afdelingen af læge Morten Orebo Holmström,— og det skriftlige informationsmateriale udleveres herefter. Ved disse overordnede informationsmøder informeres om retten til en bisidder til samtale i enmandsrum, og ~~Forsøgspersonerne kan herefter stille spørgsmål til projektet. Der afsættes desuden tid til, at forsøgsparticipanterne kan konsultere forsøgsansvarlige i enmandsrum, og der oplyses om retten til 24 timers betænknings~~tid~~og om muligheden for at medbringe en bisidder til samtale i enmandsrum. Der udleveres skriftligt informationsmateriale og samtykkeerklæring til forsøgsparticipanterne efter den mundtlige information.~~