

Bepaling van fenotypische en biologische kenmerken van mesenchymale stamcellen bij kinderen met myelodysplastisch syndroom

Gepubliceerd: 07-08-2008 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

1. Het bepalen en vastleggen van het fenotype en de biologische kenmerken van mesenchymale stamcellen afkomstig van kinderpatienten met MDS te bepalen m.b.v. flow-cytometrisch onderzoek, cel kweek en differentiatie vermogen geanalyseerd per type...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31742

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSC in MDS op de kindereleeftijd

Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

pre-leukemie, slecht functioneel beenmerg

Aandoening

myelodysplastisch syndroom op de kindereleeftijd

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, SUBSIDIEAANVRAAG GISELA THIER FONDS (WA-KJC) sept 2007

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kinderen, Mesenchymale stamcellen, Myelodysplastic syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Bepaling bij iedere patient en controle van de phenotypische en biologische karakteristieken van MSCs door middel van flow cytometrisch onderzoek, weefselkweek en differentiatie vermogen.
2. Bepalen van de functionele karakteristieken van MSCs geïsoleerd bij kinder MDS patienten en controles:
 - immuun regulatie van T- en NK-cel functie
 - cytokine en groeifactor expressie van MSCs en de expressie van chemokine receptor profielen
3. Bepaling van cytogenetische afwijkingen van MSCs en HSCs bij MDS patienten en controles
4. Onderzoek van de cel cyclus regulatie, apoptose en differentiatie door middel van *gene array* onderzoek van MSCs en HSCs van kinderen met MDS en controles.
5. Onderzoek van het vermogen van MSCs en CD34 positieve HSCs van MDS patienten en controles om de normale haematopoïese te ondersteunen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pluripotente stamcellen, ook wel genaamd Mesenchymale Stam-Cellen (MSC's*s) liggend in het beenmerg, zijn de oorsprong van cellen die een structureel netwerk vormen dat de normale vorming en het onderhoud van de haematopoiese verzorgt. Groei en differentiatie van haematopoietische stamcellen zijn afhankelijk van stuursignalen die afkomstig zijn uit een gespecialiseerd micro-milieu. MSC's*s verzorgen dergelijke signalen via cel-tot-cel contacten en de afgifte van oplosbare stoffen. Zij zelf worden ook weer beïnvloed of aangestuurd door de zich ontwikkelende haematopoietische stamcellen. Zulke mesenchymale stamcellen uit het beenmerg kunnen ex-vivo vermenigvuldigd worden voor biologisch onderzoek. Het myelodysplastische syndroom (MDS) is een heterogene ziekte die gekarakteriseerd is door haematomorphologische dysplasia, cytopenie, cytogenetische afwijkingen en leukaemische transformatie bij kinderen. Bij kinderen bestaat minder dan 10% van alle maligniteiten uit MDS en heeft een aantal afwijkende karakteristieken die bij hen de ziekte onderscheidt van de vorm bij volwassenen. De bijdrage van het non-haematopoietische micro-milieu aan MDS is controversieel maar er komen steeds meer aanwijzingen dat defecten van de mesenchymale stamcellen zowel bij kinderen als bij volwassen MDS patiënten voorkomen en dat de interacties tussen deze mesenchymale en haematopoietische stamcellen het ontstaan en of de progressie van MDS kunnen beïnvloeden. Modificatie van stromale voorlopercellen zou kunnen worden veroorzaakt door infiltrerende kwaadaardige cellen, die condities veroorzaken die de kans op het ontstaan van leukaemie verhogen. Als zodanig zouden voorlopercellen van de MSC's functioneel kunnen verschillen tussen kinderen met MDS en tussen de verschillende vormen hiervan, dat wil zeggen in relatie tot de ontwikkeling van leukaemie.

Indien onze hypothese juist is zouden normale signaaluitwisseling en interactie hersteld kunnen worden bij een geslaagde haematopoietische stamcel transplantatie. Indien dit het geval is zou pre- en post-transplantatie onderzoek van deze eigenschappen mogelijk van nut kunnen zijn bij het voorspellen van een relapse.

Doel van het onderzoek

1. Het bepalen en vastleggen van het phenotype en de biologische kenmerken van mesenchymale stamcellen afkomstig van kinder-patiënten met MDS te bepalen m.b.v. flow-cytometrisch onderzoek, cel kweek en differentiatie vermogen

geanalyseerd per type MDS in vergelijking met de-novo ANLL en gezonde-kinder controles.

2. om de functionele eigenschappen van MSC's*s te onderzoeken verkregen van kinderpatienten met MDS:

a) In relatie tot de immuun regulatie van T- en NK-cel functie.

b) Door vergelijking van cytokine en groeifactor expressie van MSC's*s en de expressie van chemokines-receptor profielen van MSCs en HSCs van kinderen met MDS te bepalen per subtype van MDS en vergeleken met de-novo ANLL en het merg van gezonde kinderen.

3. Door het vergelijken van chromosomale verschillen tussen de HSCs van patienten met MDS en de MSCs van kinderen met verschillende subtypes MDS, door middel van karyotypering en of * chromosome painting* technieken.

4. Door het onderzoeken van de genetische profielen van cel deling, apoptose en differentiatie van MSCs verkregen bij kinderen met MDS en onderzocht met *gene-array* analyse per subtype MDS en in vergelijking met de-novo ANLL en gezonde kinderen.

5. Door te bepalen of al of niet normal functionerende MSCs effect hebben op de haematopoietische groei bij de patient met MDS en of MSCs afkomstig van patienten met MDS in staat zijn de normale haematopoietische ontwikkeling van normale CD34 positieve cellen (voor en na allogene HSCT) te verzorgen in langdurige weefselkweek (Dexter type).

Onderzoeksopzet

Na het verkrijgen van *informed consent* zal 10-15 cc additioneel beenmerg worden afgenomen tijdens of rond de diagnose ofwel direct voor haematopoietische stamcel transplantatie (HSCT). Terzelfdertijd zal 20 cc EDTA bloed en 5 cc plasma worden afgenomen tijdens de routine bloedafnames. Alle monsters zullen worden verzonden naar het LUMC, te leiden in Nederland voor het uit te voeren onderzoek. Voor kinderen van minder dan 10 kg lichaamsgewicht zal het bloedmonster gereduceerd worden tot 10 cc EDTA bloed en 5 cc plasma. CD34 positieve haematopoietische stamcellen (HSCs) zullen uit het beenmerg worden geïsoleerd en in vitro worden vermenigvuldigd teneinde voldoende cellen voor onderzoek te verkrijgen.

Phenotypische en biologische parameters zullen worden onderzocht, met inbegrip van cytokine productie, chemokines receptor analyse, chromosomale veranderingen en de interactie met afweer regulerende cellen. De resultaten hiervan zullen worden vergeleken met CD34positieve HSCs en MSCs verkregen als onderdeel van routinematige beenmerg afname van, hiervoor toestemming verleend hebbende, gezonde kinderbeenmerg donors en van kinderen met de-novo acute myeloïde leukaemie ten tijde van de diagnose.

Inschatting van belasting en risico

Afname van additioneel bloed en beenmerg tijdens routinematige monsternamen en onderzoek veroorzaakt geen extra belasting en risico voor de patient.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2300RC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënt inclusie

- 1 Leeftijd 0-18 jaar
- 2 Patiënten geregistreerd in het EWOG-MDS/JMML 2006 studie .
- 3 Geïnformeerde en schriftelijke toestemming

Controle inclusie

- 1 Gezonde en gescreend beenmerg donor

- 2 Genoeg stamcellen voor recipiënt patiënt
- 3 Kinderen met acute myeloïde leukemie
- 4 Geïnformeerde en beschrijvend toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënt exclusie

- 1 Als de beenmerg punctie mislukt
- 2 Als de expansie van MSC's mislukt; Donor controle exclusie
- 1 Niet genoeg stamcel oogst (cellen aantal minder dan klinische streef dosis).
- 2 MSC expansie falen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-01-2009
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

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	NL18482.058.07