

Humane celbronnen voor hartklep tissue engineering.

Gepubliceerd: 22-09-2009 Laatst bijgewerkt: 10-08-2024

Ons onderzoek richt zich op de translatie van deze techniek van het laboratorium naar klinische toepassing. Dit onderzoek vergelijken wij verschillende celbronnen met betrekking tot de mogelijkheid hartklep weefsel te maken. Bovendien is het voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON33239

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De HVTE celbron studie

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

niet van toepassing

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: celbron, hart klep, humaan, tissue engineering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De output van deze studie zal bestaan uit verschillende componenten:

- Bepaling van de groeisnelheid van de cellen: welke bron geeft in zo kort mogelijke tijd voldoende cellen om een scaffold te zaaien.
- Bepaling van het phenotype: hebben we na opkweken nog te maken met een voorlopercel, of is er ondertussen differentiatie opgetreden? Bekende markers voor cellen zijn:

- o Veneuze myofibroblasten: vimentine en α -Smooth muscle actin.

- o Hartoortje: c-kit, Sca1, GATA4

- o Beenmerg: CD73, CD90, CD105

- o Bloed: CD14

Hiervoor kunnen wij PCR, immunocytochemie en FACS-analyse gebruiken.

- Bepaling van matrix productie. Om geschikt te zijn voor hartklep tissue engineering moet cellen in staat zijn om voldoende collageen te maken. Dit onderzoeken wij op mRNA en eiwit niveau door te kijken naar het marker eiwit Hsp47 en expressie van collageen 1 en 3. Dit kan door middel van PCR, immunocytochemie en western blotting.
- Bepaling van productie van eiwitten betrokken bij matrix remodelering. Hoewel de hartklep bestand moet zijn tegen hoge bloeddruk, kan een te stijve (fibrotische of stenotische) klep een ernstige belemmering van de bloedstroom zijn. De cellen moeten daarom in staat zijn om de geproduceerde matrix te remodelleren, zodat de matrix sterk blijft op de plekken waar de hartklep druk

opvangt, maar verdwijnt op plekken waar het overbodig is. Om die remodelering te bekijken, onderzoeken wij expressie van proteases (MMP1, MMP2) en remmers van proteases (TIMP1, TIMP2) op mRNA en eiwitniveau met PCR, zymografie en western blotting.

- Het behoort tot de mogelijkheden om cellen te zaaien op een stripje van afbreekbaar drager materiaal, om vervolgens daadwerkelijk te testen wat de mogelijkheden van de cel zijn om sterk weefsel te maken. De sterkte van het weefsel zal vervolgens getest worden met behulp van trekproeven en met behulp van diverse histochemische analyses waarbij bijvoorbeeld gekeken wordt naar daadwerkelijke deposities van collagen, maar ook andere matrix moleculen, zoals glycosaminoglycans (GAGs) en eigenschappen als het aantal crosslinks tussen de collageen moleculen, wat een maat is voor de sterkte ervan.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 3000 klepvervangingen uitgevoerd. Het grootste deel daarvan betreft de aorta klep, die (in vergelijking met de mitralis klep) vrijwel niet te repareren is. Stenose en regurgitatie (terug stroom door de klep) zijn de belangrijkste redenen voor klep vervanging. De huidige klep prothesen hebben echter nadelen. Patienten met een mechanische klep hebben hun leven lang anticoagulantia nodig en biologische prothesen hebben een gelimiteerde duurzaamheid. De ideale klepprothese is een levende, mee groeiende klep, die geen immuunresponsen veroorzaakt of stollingreacties. Tissue engineering is een techniek waarbij autologe cellen gemanipuleerd worden en/of gezaaid worden op een drager (scaffold) om uiteindelijk een specifiek weefsel type te maken. Bij hartklep tissue engineering, houdt dit in dat cellen van een patient met een klep aandoening

verkregen zouden kunnen worden en dat de cellen na verscheidene processen een nieuwe functionele hartklep vormen. Deze techniek is al zover ontwikkeld, dat er succesvolle proeven gedaan zijn in diermodellen, met een prothese in de pulmonalis positie.

Doel van het onderzoek

Ons onderzoek richt zich op de translatie van deze techniek van het laboratorium naar klinische toepassing. Dit onderzoek vergelijken wij verschillende celbronnen met betrekking tot de mogelijkheid hartklep weefsel te maken. Bovendien is het voor translationeel onderzoek nodig om te werken volgens de richtlijnen van Good Tissue Practice (GTP).

Onderzoeksopzet

in vitro

Inschatting van belasting en risico

Er is eigenlijk geen extra belasting, omdat het overgrote deel van de handelingen toch uit gevoerd zal worden in het kader van de open hart operatie die de patient ondergaat. Alleen het afnemen van extra beenmerg is een extra handeling, maar deze is te gering om als een belasting te omschrijven. Wij verwachten ook niet dat deze handeling een extra risico oplevert voor de patient.

Verder wordt er 2 cm extra vene uitgenomen in vergelijking met de gebruikelijke 25-35 cm, maar dit levert tevens geen extra risico op.

Patienten hebben ook geen baat bij deelname. Na de operatie worden patienten niet aan vragen of onderzoeken onderworpen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508GA Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Postbus 85500
3508GA Utrecht
Nederland

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)

Patienten die een coronaire bypass operatie moeten ondergaan waarbij de hartlong machine en (eventueel onder meer) een veneuze graft gebruikt worden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 08-10-2009
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-09-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	NL27353.041.09