

De rol van de moeder-embryo interactie in de etiologie van herhaalde miskramen

Gepubliceerd: 09-02-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Om de rol van een onjuiste afstelling in het moeder-embryo evenwicht te bepalen, wordt A) de mate van embryo invasie en deciduale (endometrium stromale cel =ESC) acceptatie (decidualisatie, migratie van ESCs richting van trophoblast cellijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36623

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moeder-embryo interactie bij herhaalde miskramen

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
- Seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen
- Familiale aangelegenheden

Synoniemen aandoening

herhaalde miskramen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 'Herhaalde miskramen', 'Immuun regulatie', 'Implantatie', 'Moeder-embryo communicatie'

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

A) Embryo invasie en deciduale acceptatie: embryo overleving (als indirecte maatstaf voor embryo invasie) op dag 12 in co-cultuur met decidualiseerde ESCs van HM patienten en fertiele controles.

B) Immuunregulatie: VEGF productie van dNK cellen van HM patienten en fertiele controles.

Secundaire uitkomstmaten

A) Embryo invasie en deciduale acceptatie:

1. Embryo invasie:

- Drie embryo invasie karakteristieken (tijd tot start invasie, diepte van invasie, toename in embryo volume)
- Chromosomale constitutie van de embryos

2. Deciduale acceptatie

- Decidualisatie (transcriptie factoren, decidualisatie specifieke secreten en hun mRNA niveaus)
 - o Verschil in decidualisatie in culturen met dESCs van gearresteerde vs. goed ontwikkelende embryo's
 - o Associatie van decidualisatie met de drie invasie karakteristieken
- ESC migratie richting van cellijn afkomstige trophoblast cellen

B) Immuunregulatie

1. NK cel fenotype (CD3, CD16, CD56, granzyme-B and perforin expressie) en functie (cytotoxiciteit, cytokines ten bate van de angiogenese en trophoblast invasie).
2. Immuun regulatoire capaciteit van ESCs.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De etiologie van herhaalde miskramen (HM), gedefinieerd als drie of meer achtereenvolgende miskramen zonder aantoonbare maternale of foetale oorzaak, blijft tot in meer dan 50% van de gevallen onbekend. Over het algemeen wordt gehypothetiseerd dat een disbalans in het moeder-embryo evenwicht hierin een zeer belangrijke rol speelt. Deze disbalans kan het gevolg zijn van een niet goed functionerend proces van embryo invasie en/of deciduale acceptatie (bijvoorbeeld door ontregelde decidualisatie; endometrium modificatie ter voorbereiding van implantatie van een mogelijk zwangerschapsproduct). Daarnaast zou ook een dysregulatie in de maternal immuun regulatie herhaalde miskramen kunnen veroorzaken. De 'Selection Failure Hypothesis' stelt dat endometrium van vrouwen met HM super-receptief is (door ontregelde embryo invasie en/of deciduale acceptatie en/of immuunregulatie) en zelfs niet-goede embryo's laat implanteren. Aangezien de laatste vijf jaar er een sterke toename in kennis van implantatie, deciduale functie en maternale immuun regulatie heeft plaatsgevonden heeft deze studie als doel een vertaalslag te maken door met deze kennis mogelijke dysregulaties van HM op te sporen, een cruciale stap in de bestrijding van RM.

Doel van het onderzoek

Om de rol van een onjuiste afstelling in het moeder-embryo evenwicht te bepalen, wordt A) de mate van embryo invasie en deciduale (endometrium stromale cel =ESC) acceptatie (decidualisatie, migratie van ESCs richting van trophoblast cellijn afkomstige trophoblast cellen) bepaald maar ook B) de maternale immuunregulatoire capaciteit van deciduale NK (dNK) cellen (angiogene functie) en van ESCs bepaald.

Onderzoekopzet

Deze studie is een prospectieve, observationele studie. Met een ex vivo model

van humane implantatie beoogen we het proces van embryo invasie op ESCs van vrouwen met HM en bewezen fertiele vrouwen te bestuderen. Met Matrigel invasie experimenten zal de mate van ESC migratie richting trophoblast cellen worden bepaald. Met fenotyperingen en cytokine analyses zal van de dNK cellen van beide groepen de angiogene functie onderzocht worden.

Inschatting van belasting en risico

Vrouwen met HM zullen een standaard diagnostische behandeling krijgen. De risico's en last van het deelnemen aan de studie zijn zeer gering. Endometrium weefsel zal worden afgenomen met behulp van een endometrium biopsie in de luteale fase van de cyclus. Deze routinematige handeling wordt veelvuldig uitgevoerd op de poli's. Eerdere studies lieten zien dat het een veilig onderzoek betreft en dat het zwangerschapskansen van een volgende cyclus niet negatief beïnvloed. Perifeer bloed wordt afgenomen met behulp van venapunctie, een bekende minimaal invasieve handeling.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 CX Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
3584 CX Utrecht
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)

1. Vrouwen met herhaalde miskramen (drie of meer opeenvolgende miskramen)
2. Bewezen fertiele vrouwen (tenminste één succesvolle zwangerschap en niet meer dan één miskraam in de voorgeschiedenis).
2. Vrouwen in de leeftijd van 18-40 jaar.
3. Wilsbekwaamheid en bereidheid tot tekenen van een informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een identificeerbare oorzaak van herhaalde miskramen; antiphospholipide syndroom (lupus anticoagulans en/of anticardiolipine antilichamen [IgG or IgM]), andere thrombotische aandoening, intrauteriene afwijkingen, submucieuze fibroiden en positief bevonden (klinisch geïndiceerde) testen; bijvoorbeeld voor diabetes, schildklier-aandoeningen en SLE.
2. Bezig zijn met een behandeling (hormonaal).
3. Het gebruik van orale anticonceptie of het hebben van een IUD (spiraal).

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:	01-11-2010
Aantal proefpersonen:	322
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	NL30143.000.09