

Isolatie van huidfibroblasten van MS patienten ten behoeve van hun reprogrammering tot "induced pluripotent stem cells" (IPS cellen)

Gepubliceerd: 17-07-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van dit onderzoek betreft de hypothese dat oligodendrocyten en oligodendrocyte precursor cellen (OPCs) van MS patienten (epi) genetisch bepaalde verschillen vertonen in eiwit expressie en functioneel gedrag in vergelijking met die van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Demyelinisatieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37835

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSIPS

Aandoening

- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

demyelinisatie in brein en ruggemerg, Multiple sclerose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Dutch MS Research Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: differentiatie, herprogrammering, oligodendrocyten, pluripotente stamcellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-IPS cellen kunnen gegenereerd worden uit huid fibroblasten van MS patienten en vervolgens gedifferentieerd worden tot OPCs en functionele oligodendrocyten

-OPCs en oligodendrocyten afkomstig uit MS patienten via IPS reprogrammering verschillen in expressie profielen en in hun response op locale stress factoren t.o.v. die van gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiple sclerose (MS) is een neurodegeneratieve ontstekingsziekte die gekarakteriseerd wordt door klinische episodes van "relapsing/remitting". Tijdens de relapses ("sjoeps") ontstaan laesies in de hersenen en het ruggemerg door het lokaal binnendringen van ontstekingscellen, de afbraak van myeline en beschadigingen aan axonen. In de fase na zo'n relapse is (gedeeltelijk) herstel mogelijk door de remyeliniserende activiteit van locale OPCs. Het moment dat de locale OPCs niet langer meer in staat zijn om beschadigde axonen te remyeliniseren en verdere schade aan de axonen te voorkomen verandert de relapsing/remitting vorm van MS in een secundaire progressieve vorm. In de primaire progressieve vorm van MS treedt een continue verslechtering al op vanaf het moment van MS diagnose. Hoewel duidelijk is dat het (auto) immuunsysteem een prominente rol speelt in MS pathogenese, is gesuggereerd dat mogelijk kleine intrinsieke afwijkingen in de fysiologie van de oligodendrocyten van MS patienten mogelijk de primaire trigger is. Onderzoek aan oligodendrocyten van MS patienten was tot voor kort onmogelijk. De ontdekking dat gewone somatische cellen (zoals bijvoorbeeld huidfibroblasten) gereprogrammeerd kunnen worden tot pluripotente stamcellen, de zgn induced pluripotent stem cells of IPS cellen, heeft geleid tot de mogelijkheid elk type

cel in grote hoeveelheden van een patient te verkrijgen. Die patient-eigen cellen kunnen gebruikt worden voor celvervangingstherapieën, maar ook voor uitgebreide in-vitro analyses van het cel specifieke pathogenese proces karakteristiek voor de ziekte van de patient (b.v. Parkinson, Huntington, ALS etcc...) en zo leiden tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen en behandelingsmethodes. Met de IPS technologie lijkt het nu voor het eerst echt mogelijk om (epi) genetische verschillen tussen oligodendrocyten van MS patienten en die van gezonde controle personen te bestuderen en daarmee wellicht nieuw inzicht te verkrijgen in de primaire triggers voor MS.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek betreft de hypothese dat oligodendrocyten en oligodendrocyte precursor cellen (OPCs) van MS patienten (epi) genetisch bepaalde verschillen vertonen in eiwit expressie en functioneel gedrag in vergelijking met die van gezonde controles. Om dat te onderzoeken willen we IPS cellen afkomstig van MS patienten gebruiken met de volgende specifieke doelstellingen:

1. Het isoleren van huidfibroblasten van MS patienten onder locale anesthesie en het opslaan daarvan na in-vitro vermenigvuldiging.
2. Het reprogrammeren van de huidfibroblasten van MS patienten tot IPS cellen om daaruit OPCs en oligodendrocyten te laten differentieren in vitro
3. Het vergelijken van de expressie profielen van MS-patienten OPCs met die van controle OPCs gebruikmakend van RNA sequencing, proteomics en epigenetische karakterisering.
4. Het blootstellen van MS-patienten OPCs en controle OPCs aan verschillende vormen van locale stress (excitotoxisch, oxidatief and inflammatoir) in vitro en het vergelijken van hun responses daarop wat betreft gedrag en expressie profielen.
5. Het co-kweken van MS-patienten OPCs en controle OPCs met rat DRG neuronen/axonen om de in-vitro myeline vorming capaciteit van beide OPC populaties te vergelijken.

Onderzoeksopzet

Voor ons hier voorgestelde (pilot) onderzoek gebruiken wij 2 groepen MS patienten: 5 RRMS patienten en 5 PPMS patienten.

Van elke patient zal een huid punch biopsie genomen worden volgens een standaard protocol onder steriel condities en na locale anesthesie op de afdeling Dermatologie (UMCG). De huid biopsies worden opgevangen in koud steriel basic medium en overgebracht naar het lab van de afd. Neurowetenschappen van het UMCG. Na dissociatie, zullen de fibroblasten daar opgekweekt worden en een deel daarvan zal gebruikt worden voor reprogramming tot IPS cellen en vervolgens differentiatie tot OPCs. Daarna zullen op de uit IPS gegenereerde OPCs uitgebreide analyses uitgevoerd worden met o.a. mRNA sequencing, proteomics and epigenetic profiling (e.g. DNA methylation patterns). Als controles worden

OPCs gebruikt, gedifferentieerd uit IPS cellijnen van 5 gezonde age-matched personen verkregen via de IPS faciliteit, LUMC, Leiden en uit eigen IPS cellijnen, d.w.z. reeds gegenereerd binnen de afdeling Neurowetenschappen, UMCG, Groningen.

Inschatting van belasting en risico

Het enige risico dat het nemen van een kleine huidbiopsie bij de MS patiënten met zich mee kan brengen is het mogelijk ontstaan van infecties (<1% v.d. gevallen); goed behandelbaar met lokale antibiotische zalven die vergoed zullen worden door de onderzoeker.

Kans op minimaal litteken in de huid na biopsie

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Groningen 9713 AV
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Groningen 9713 AV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

4 - Isolatie van huidfibroblasten van MS patiënten ten behoeve van hun reprogrammeren ... 5-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- leeftijd: ouder dan 20 jaar.
- diagnose RRMS of PPMS volgens de gereviseerde McDonald criteria, onafhankelijk bevestigd door 2 neurologen .
- toestemming verleend door patient.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten jonger dan 20 jaar.
- Geen duidelijke diagnose van stage/type MS
- Recente (in afgelopen 4 weken) behandeling met hoge doses intraveneus methylprednisolone
- Behandeling met immunomodulerende drugs anders dan interferon-beta of copaxone
- Huidaandoening waarbij geen biopt genomen kan worden van onaangestaste huid
- Bekende allergie voor locale anesthetica
- Toestemming kan niet verkregen worden.

Onderzoekopzet

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2012

Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL40425.042.12