

Humane geïnduceerde stamcellen om de mechanismen van peripartum cardiomyopathie te ontdekken

Gepubliceerd: 04-06-2014 Laatst bijgewerkt: 11-07-2024

Met geïnduceerde pluripotente stamcellen van PPCM patiënten, willen we de hypothese testen waarin we stellen dat cardiomyocyten van PPCM patiënten verschillen van gezonde cardiomyocyten op basis van genexpressie, eiwit productie profiel en algemeen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40927

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PPCM-iPSC

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Peripartum cardiomyopathie, zwangerschapsgerelateerd hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: NWO,Hartstichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiomyocyten, differentiatie, geïnduceerde pluripotente stamcellen, herprogrammering

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-iPS cellen kunnen gegenereerd worden uit huid fibroblasten van PPCM patienten en gezonde individuen, en kunnen vervolgens gedifferentieerd worden tot cardiomyocyten.

-Cardiomyocyten afkomstig uit PPCM 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

Peripartum cardiomyopathie (PPCM) is een hartafwijking gerelateerd aan zwangerschap dat zich uit met symptomen van hartfalen. De oorzaak van PPCM is grotendeels onbekend. Door gebruik te maken van weefsel afkomstig van PPCM patiënten geeft de mogelijkheid om de mechanismen achter de oorzaak van PPCM beter te leren begrijpen. Het is echter geen optie om hartweefsel van deze patiënten te bestuderen. Het nemen van biopsies uit het hart wordt zelden uitgevoerd en kan leiden tot perforatie van het hart. Bovendien is de hoeveelheid weefsel dat met deze methode gewonnen wordt erg klein. Het is daarom noodzakelijk om met nieuwe methodes hartfalen te onderzoeken. Door huidcellen van PPCM patiënten te herprogrammeren tot pluripotente stamcellen en deze te differentiëren tot cardiomyocyten is het mogelijk om toch patiënt-specifieke hartcellen te bestuderen. Deze cellen kunnen vervolgens in vitro blootgesteld worden aan de verschillende stressen die het hart ondervindt tijdens de zwangerschap. Zo kunnen verschillen tussen patiënten en gezonde controles onderzocht worden waardoor mogelijk nieuwe mechanismen ontdekt worden

van PPCM en eventueel hartfalen in het algemeen.

Doel van het onderzoek

Met geïnduceerde pluripotente stamcellen van PPCM patiënten, willen we de hypothese testen waarin we stellen dat cardiomyocyten van PPCM patiënten verschillen van gezonde cardiomyocyten op basis van genexpressie, eiwit productie profiel en algemeen functioneren. We hebben verschillende doelstellingen gesteld om deze hypothese te testen.

Doelstelling 1: Het isoleren van fibroblasten uit huidbiopten van PPCM patiënten en gezonde controle individuen door het nemen van een huidbiopt van de bovenarm onder lokale verdoving bij deze personen. Vervolgens willen we de cellen opslaan nadat de hoeveelheid cellen in vitro is opgeschaald.

Doelstelling 2: Het herprogrammeren van de geïsoleerde huidcellen tot pluripotente stamcellen, zodat de cellen getest kunnen worden op stamcel kenmerken. Vervolgens worden deze stamcellen gedifferentieerd tot cardiomyocyten in vitro.

Doelstelling 3: Het vergelijken van verkregen cardiomyocyten van PPCM patiënten en gezonde controle individuen door middel van RNA sequencing, proteomics analyses en epigenomische profilering.

Doelstelling 4: Het blootstellen van de verkregen cardiomyocyten aan zwangerschapsgerelateerde stressen in vitro en de mechanismen te bestuderen waarmee deze cardiomyocyten op de stress reageren, waarbij patiënt-cellen vergeleken worden met gezonde cellen.

Doelstelling 5: Gevonden resultaten worden gecorreleerd aan verschillende stoffen (eiwitten en microRNA's) in het bloed.

Onderzoeksopzet

Voor ons hier voorgestelde (pilot) onderzoek gebruiken wij 2 groepen PPCM patiënten: 6 patiënten waarbij een ernstige vorm van PPCM is gediagnostiseerd en 6 PPCM patiënten die reeds zijn hersteld. Van elke patient zal een huid punch biopt genomen worden volgens een standaard protocol onder steriel condities en na locale anesthesie op de afdeling cardiologie(UMCG). De huid biopten worden opgevangen in koud steriel basic medium en overgebracht naar het lab van de afd. Experimentele Cardiologie van het UMCG. Na dissociatie, zullen de fibroblasten daar opgekweekt worden en een deel daarvan zal gebruikt worden voor herprogrammering tot iPS cellen en vervolgens differentiatie tot cardiomyocyten. Daarna zullen op deze cardiomyocyten uitgebreide analyses uitgevoerd worden met o.a. mRNA sequencing, proteomics and epigenetic profiling (bijv. DNA methylation patterns). Als controles worden cardiomyocyten gebruikt, gedifferentieerd uit iPS cellijnen van 6 gezonde 'age-matched' familieleden van elke patientengroep. Hierdoor zijn 24 proefpersonen vereist (12 PPCM en 12 gezonde controles). Om een duidelijke 'baseline' te verkrijgen van de patienten en de controles, zal bloed worden afgenomen. Dit wordt opgeslagen zodat eventuele resultaten (verkregen via iPS cellen) bevestigd kunnen worden aan de

hand van bloedwaarden van eiwitten of microRNA's. Er wordt tevens een echocardiogram gemaakt tijdens het bezoek.

Inschatting van belasting en risico

Het enige risico dat het nemen van een kleine huidbiopsie bij de proefpersonen met zich mee kan brengen is het mogelijk ontstaan van infecties (<1% van de gevallen); dit is echter goed behandelbaar met lokale antibiotische zalven die vergoed zullen worden door de onderzoeker. Kans op minimaal litteken in de huid na biopsie.

De risico's bij bloedafname zijn beperkt tot het ontstaan van een bloeding of een infectie. Het ontstaan hiervan is echter zeldzaam. De handelingen zullen worden verricht door een deskundige.

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten:

- 18 jaar of ouder.
 - Gediagnosticeerd met PPCM volgens European Society of Cardiology richtlijnen 2012.
 - Deelname gezonde zus of nicht die een keer zwanger is geweest en geen diagnose met PPCM had.
 - Goede gelegenheid tot communiceren.
 - Informed consent is ondertekend.;
- Controles:
- 18 jaar of ouder.
 - Zus of nicht van de patiente.
 - Algemeen in goede gezondheid.
 - Zwangerschap zonder hartproblemen.
 - Goede gelegenheid tot communiceren.
 - Informed consent is ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten:

- Oorzaak van hartfalen anders dan PPCM
 - Geen deelname van zonde zus of nicht
 - Ernstige complicaties tijdens de zwangerschap (naast PPCM).
 - Ernstige huidafwijking waardoor een het nemen van een huidbiopt niet mogelijk blijkt.
 - Allergie bekend voor de verdoving.
 - Informed consent wordt niet ondertekend.;
- Controles:
- Nooit zwanger geweest.
 - Ernstige complicaties tijdens de zwangerschap (inclusief hartproblemen).
 - Ernstige huidafwijking waardoor een het nemen van een huidbiopt niet mogelijk blijkt.
 - Allergie bekend voor de verdoving.
 - Informed consent wordt niet ondertekend.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-12-2014
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
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	NL48062.042.14