

Verbetering van stamcelfunctie bij emfyseem: onderzoek naar factoren in de micro-omgeving ter bevordering van longweefselherstel

Gepubliceerd: 11-02-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het project is op te delen in 3 doelen: 1) Het evalueren van de regeneratieve eigenschappen van mesenchymale stamcellen afkomstig uit de longen (LMSCs) van normaal en emfysematisch longweefsel en de vraag hoe LMSCs zich hierin verhouden tot MSCs...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43398

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mesenchymale stamcellen bij emfyseem

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

emfyseem en "rek uit de long"

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: longfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, emfyseem, mesenchymale stamcellen, stamceltherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Haalbaarheid van het verkrijgen van MSCs uit bronchus biopten, longweefsel resectiemateriaal en vetweefsel,
- Het vermogen van geïsoleerde MSCs om te differentiëren en zichzelf te vernieuwen (prolifereren),
- Het vermogen van geïsoleerde MSCs om in kweek, zich uit te breiden en groeifactoren, ontstekingsmodulatoren, cel oppervlakte receptoren en matrixeiwitten te produceren,
- Het verbeteren van het regeneratieve vermogen van MSCs door middel van effector moleculen, o.a. WNT eiwitten en IL-1R antagonisten,
- De compositie van de ECM van gedecellulariseerde humane longen op verschillende niveaus van de bronchiale boom,
- Het vermogen van MSCs om aan te hechten en te overleven op de ECM van gedecellulariseerde stukken longweefsel, en de mogelijkheid dit door groeifactoren te bevorderen,
- Ontwikkelen van een kunstmatige 3D-scaffold, die de structuur van normale longen nabootst, door gebruik te maken van ECM eiwitten, verrijkt met groeifactoren,
- Het creëren van een bioactieve scaffold met een optimale micro-omgeving voor MSCs om optimaal te overleven en te functioneren,
- Het effect van MSCs op belangrijke epitheel eigenschappen zoals de epitheel

barrière functie, reparatie, mitochondriën huishouding en differentiatie naar alveolosphere-achtige structuren door middel van een Matrigel.

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Emfyseem is een veelvoorkomende, chronische longziekte geassocieerd met chronische inflammatie en onomkeerbare alveolaire schade. Er is op het moment geen genezende behandeling voor emfyseem. Hiervoor zijn nieuwe therapeutische strategieën nodig, waar onder weefselherstel (regeneratie) bevorderende strategieën die gebruik maken van stam cellen en een extracellulaire matrix die stimulerend werkt op deze stamcellen (ook wel bioactieve scaffold genoemd). Uit recent onderzoek blijkt dat vooral het gebruik van mesenchymale stamcellen (MSCs) veelbelovend is. MSCs produceren anti-inflammatoire factoren en beschikken over een sterk regeneratief vermogen. Hiermee vormen zij een niche voor alveolair herstel bij emfyseem. Studies in proefdieren duiden er op dat vooral de toediening van autologe Long MSCs (LMSCs) leidt tot reductie van alveolaire schade. Toch zijn de uitdagingen op het gebied van regeneratieve behandeling van emfyseem door stamcellen aanzienlijk. Zo is mogelijk het regeneratieve vermogen van MSCs bij emfyseem patiënten verminderd als gevolg van oxidatieve stress en/of ontregeling van de processen die betrokken zijn bij longontwikkeling. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat er sprake is van grootschalig verlies van de extracellulaire matrix (ECM) in emfyseem patiënten, wat de aanhechting en functie van MSCs belemmert. Onze hypothese is dan ook, dat deze afwijkingen bijdragen aan een tekort schietend herstel van emfysemateuze longen. Het gebruik van een bioactieve scaffold kan mogelijk de aanhechting en het herstellend vermogen van MSC bevorderen, alhoewel de kennis over de optimale samenstelling van een dergelijke scaffold nog beperkt is.

Doel van het onderzoek

Het project is op te delen in 3 doelen:

- 1) Het evalueren van de regeneratieve eigenschappen van mesenchymale stamcellen afkomstig uit de longen (LMSCs) van normaal en emfysematisch longweefsel en de vraag hoe LMSCs zich hierin verhouden tot MSCs afkomstig uit vet weefsel.
- 2) Het onderzoeken van de interactie tussen MSCs en hun micro-omgeving en vervolgens een bioactieve scaffold ontwikkelen die de MSC functie verbetert.
- 3) Het onderzoeken van het vermogen van in vitro-geconditioneerde MSCs van

emfyseem patiënten om alveolarisatie in vitro te stimuleren.

Onderzoeksopzet

Deze observationele in-vitro studie zal bovengenoemde doelen realiseren door weefsels van emfyseem patiënten met die van niet-emfyseem patiënten te vergelijken.

Inschatting van belasting en risico

Er is voor de deelnemers van de studie geen sprake van een voordeel, nog is er sprake van een risico of nadeel. De potentiële waarde van de studie is het op langere termijn mogelijk maken van nieuwe behandelmethoden voor patiënten met ernstig emfyseem. Voor deze studie is weefsel van emfyseem en niet-emfyseem patiënten nodig om het verminderd herstellend vermogen van MSC in emfyseempatiënten te karakteriseren, en op te voeren tot normale waarden.

Het verzamelen van longresectie materiaal is vanuit het oogpunt van deze studie geen veiligheidsrisico. Long resectie wordt namelijk al uitgevoerd in onze patiënten om redenen niet gerelateerd aan de deze studie. Pneumectomie wordt bij patiënten met zeer ernstig COPD verricht in het kader van longtransplantatie. Lobectomie of pneumectomie bij patiënten met longkanker.

Het verzamelen van bronchus bipten bij ernstig emfyseem is onderdeel van een lopend onderzoeksprogramma bij emfyseempatiënten die een endobronchiale long volume reductie ondergaan. Het bipteren is een veilige procedure die niet belastend is voor de patiënt, omdat de bronchoscopie plaats vindt onder algehele narcose en tijdens kunstmatige beademing. Daarnaast worden er slechts kleine luchtwegbipten genomen uit de carina*s van de centrale luchtwegen.

Het verzamelen van vetweefsel is geen onderdeel van de routine behandeling in deze patiënten. Echter er is geen sprake van een extra nadeel of belasting voor de patiënt, omdat het maar 1 cm³ subcutaan vet betreft dat wordt verkregen uit de chirurgische incisie van de borstwand. Er is geen verhoogd risico op bloedingen gezien de kleine hoeveelheid afgenomen vetweefsel, en ook zijn er geen cosmetische bezwaren.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

Er zal long resectie materiaal worden verzameld van 6-10 COPD patiënten en 6-10 niet-COPD controle patiënten die een longkwab- of complete long resectie ondergaan als gevolg van een long transplantatie of ter behandeling van longkanker. COPD patiënten zullen worden geselecteerd op basis van het roken van meer dan 20 pakjaren en het hebben van een klinisch emfyseem. Een schriftelijk 'informed consent' wordt van iedere patient verzameld, om deel te mogen nemen aan het onderzoek. Patiënten met alfa-1 antitrypsine deficiëntie zullen worden geëxcludeerd. De niet-COPD controle patiënten zullen worden geselecteerd op basis van het roken van minder dan 1 pakjaar en het missen klinisch emfyseem. Long kanker patiënten die een lobectomie of pneumectomie ondergaan zullen worden geïnccludeerd op basis van de afmeting en locatie van de tumor, op een zodanige manier dat er voldoende LMSCs en extracellulaire matrix kan worden verzameld zonder de routine oncopathologische handelingen in gevaar te brengen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met alfa-1 antitrypsine deficiëntie zullen worden geëxcludeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-03-2016

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-02-2016

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

CCMO

Ander register

ID

NL55903.042.15

Tijdelijk kandidaat nr. 23712