

Ontwikkelen van individuele therapie voor de behandeling van CF door het gebruik van primaire epitheel weefselkweken

Gepubliceerd: 16-11-2016 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het doel van de studie is om de diagnostiek en behandeling van mensen met CF te verbeteren, met een focus op jonge kinderen en nieuwe CFTR-reparerende medicijnen. Primaire onderzoeksvraag: Het bepalen van relaties tussen CFTR genotype, functie en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Precision studie

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

cystic fibrosis, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: NCFS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CFTR-gerichte therapie, Cystic Fibrosis (CF), Epitheel weefselkweek, Individuele behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- In vitro correlatie van CFTR genotype, CFTR restfunctie en medicijnresponse in epitheelcellen uit de longen, de neus en de darm
- Correlatie in vitro parameters met klinische parameters (FEV1, zweetchloride concentratie, BMI, infecties, etc)

Secundaire uitkomstmaten

Proof-of-concept studies om potentiële variabelen te identificeren die individueel CF ziekteverloop en behandel efficiëntie kunnen verklaren:

- Karakteriseren van de variatie tussen patiënten in CFTR DNA (TLA sequencing), mRNA (qRT-PCR) en eiwitexpressie (Western Blot en immunofluorescentie)
- Karakteriseren van de epitheliale barrièrefuncties bij gebruik van pathogenen, farmacologische interventies of genetische interventies (CFTR functie, slijmproductie, trilhaarfunctie, cytokineproductie, differentiatie en vitaliteit van de cellen, effectiviteit van pathogeenbestrijding)
- Functioneel en genetisch karakteriseren van genetische modifiers van CF ziekte (alternatieve ionkanalen, transcriptiefactoren) d.m.v. DNA sequencing (genoom sequencing wordt gedaan op het CF weefsel, vervolgens worden potentiële modifiers gevalideerd met behulp van de controles), farmacologische

interventies en genetisch modificeren van de cellen

- Identificeren van CFTR-afhankelijke biomarkers (mRNA, eiwit en metabole

profilering) d.m.v. farmacologische interventies en genetisch modificeren van

de cellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic fibrosis (CF) wordt veroorzaakt door genetische mutaties in CFTR, waarvan er ongeveer 2000 bekend zijn 1. CF ziekte (en reactie op therapie) is zeer variabel. Deze variatie wordt veroorzaakt door met name onbekende interacties tussen het gemuteerde CFTR, de patiënt-specifieke genetische achtergrond en de omgeving. Voor veel mutaties is de functionele impact op CFTR onbekend. Daarnaast is er ook variatie in CFTR expressie en functie tussen mensen met dezelfde CFTR mutaties. De relatie met ziekte-ernst en bijbehorende mechanismen zijn ook hier veelal onbekend, alhoewel er ook diverse theorieën zijn 2-4.

Mensen met CF worden nauwkeurig gediagnosticeerd en gevolgd in de tijd (longfunctie, BMI, colonisatie met pathogenen, longspoelingen, CFTR-functie metingen in rectaal bipten van pasgeborenen of mensen met een zeldzame mutatie). Het standaard zorgpakket is zo uitgebreid, om symptomen zo vroeg mogelijk te detecteren en te behandelen. Recentelijk zijn er nieuwe medicijnen ontwikkeld die de kern van CF aanpakken door het CFTR-eiwit te repareren, wat een ware doorbraak betekent in het veld 5-7. Deze nieuwe therapieën bieden een heel goed perspectief op de levens van mensen met CF, maar helaas zijn de medicijnen niet voor elke mutatie en voor elke patiënt effectief. Slechts een kleine groep patiënten krijgt nu deze medicijnen voorgeschreven. Naar verwachting zullen er wel meer therapieën volgen en daardoor meer mensen behandeld kunnen worden in de komende jaren. Daarnaast is het van belang zulke behandelingen zo snel mogelijk te starten. Ongeveer 5% van de mensen in ons centrum wordt nu behandeld met deze medicijnen en we verwachten dat ongeveer 50% uiteindelijk deze medicijnen zal krijgen na goedkeuring door de overheid.

Er zijn momenteel geen biomarkers die nauwkeurig kunnen voorspellen hoe effectief een individuele behandeling is op de lange termijn 8,9. Huidige biomarkers die voor de nieuwe medicijnen gebruikt worden zijn gebaseerd op symptomatische behandelingen (bv. verandering in longfunctie) of zijn uitleesmethodes voor CF diagnostiek (bv. zweetchloride of neuspotentiaal). Het belang van deze biomarkers voor het voorspellen van CFTR-reparerende medicijnen

is aangetoond op patiëntgroepsniveau. Daarnaast kunnen de biomarkers alleen gemeten worden na in vivo inname van de medicijnen, met intra- en interpersoon variatie, wat een individuele voorspelling lastig maakt 8. Met name voor jonge kinderen is er een tekort aan biomarkers. Er zijn dus nieuwe biomarkers nodig voor een kwantitatieve bepaling van individuele behandelingen, met name om jonge kinderen op tijd en optimaal te behandelen, om het verloop van CF te vertragen.

We hebben, middels een proof-of-concept studie, aangetoond dat mensen met CF preklinisch kunnen worden geselecteerd voor behandeling door de response op medicijnen te meten in in vitro stamcelkweken uit de darm van de patiënt. Ook hebben we aangetoond dat de reactie van darmcellen op medicijnen correleert met gepubliceerde uitkomsten van klinische studies 2 (and Dekkers et al, 2016, Science Translational Medicine). Maar we zien ook dat het voorspellen van de response in de longen van de patiënten wat gecompliceerd is als darmcellen worden gebruikt. Onze hypothese is dat daarom vergelijkbare testen met primaire luchtwegkweken wat passender zijn. Een verzameling van zowel rectaal, nasaal als bronchiaal materiaal van één patiënt is een goede aanpak voor het vergelijken van in vitro functies en om te bepalen in hoeverre de verschillende weefsels gebruikt kunnen worden om een prognose te kunnen doen wat betreft ziekte-ernst en medicijnresponse per patiënt. Daarnaast willen we ook graag de intra-subject variatie besturen. Daarom willen we graag rectale bipten verzamelen van 10 mensen met CF die al eens eerder bipten hebben afgestaan en waarvan we toen intestinale organoids hebben gemaakt. De reacties op medicijnen tussen de *oude* en *nieuwe* organoids gaan we vervolgens vergelijken.

Naast het in vitro testen van medicijnen op de darmcellen van een patiënt, kunnen we ook de activiteit van medicijnen meten uit het plasma van behandelde patiënten. Deze aanpak helpt om de variatie in farmacokinetiek te bepalen, dus of iemand hoge of juist lage concentraties van het medicijn in zijn/haar circulatie heeft, en of dat correleert met de in vivo effecten. Daarnaast kunnen we ook bepalen of cellen van mensen die geen behandeling krijgen misschien reageren op het plasma van mensen die al wel behandeld worden met deze medicijnen. Dit darmmodel van farmacodynamiek en *kinetiek helpt nu al in het beslissen welke patiënten welke medicijnen kunnen proberen (in klinische studies of voor off-label gebruik), en draagt dus bij aan individuele behandeling op maat. Dit proces zou duidelijk kunnen verbeteren als we luchtwegkweken van patiënten kunnen includeren.

We willen luchtwegweefsel verzamelen als mensen met CF een bronchoscopie ondergaan voor hun diagnostiek en zorg. Het gaat om neuscellen, longcellen (beiden via borstels) en longbipten. Van de meeste deelnemers hebben we waarschijnlijk al darmorganoids gemaakt en opgeslagen in de biobank (samen met HUB). Als dat niet zo is, dan vragen we de persoon in kwestie of dat alsnog mag. Daarnaast willen we 10 mensen vragen of ze tijdens de bronchoscopie nogmaals rectaal bipten afstaan, als ze dat al eerder hebben gedaan. De reden is dat we de intra-subject variatie van darmorganoids willen bepalen. Daarnaast

includeren we 10 mensen zonder CF ter controle.

Het is essentieel om op jonge mensen (0-18 jaar) te focussen, omdat we met dit protocol willen bereiken dat jonge kinderen eerder en gericht worden behandeld. Daarnaast is het volwassen epitheel van iemand met CF al dusdanig beschadigd dat dit de kweekprocedures bemoeilijkt en mogelijk de resultaten vertroebelt.

De materialen worden gecodeerd, zodat we nog correlaties kunnen maken tussen de laboratoriumuitslagen en klinische gegevens. Deelnemers worden benaderd of hun restmateriaal (darm en luchtweg) mag worden opgeslagen voor wetenschappelijke studies in de toekomst via een apart biobankprotocol en informed consent. Zonder biobanktoestemming zullen de materialen van de betreffende patiënt worden vernietigd aan het eind van de studie.

Luchtwegkweken uit weefsel zullen worden opgezet met gepubliceerde protocollen waardoor praktisch oneindig lang de stamcellen kunnen worden geëxpandeerd 11. Deze kweekmodellen worden gebruikt om CFTR expressie en functie te bepalen d.m.v. moleculaire, elektrofysiologische en vloeistofsecretie assays in het lab.

We willen de verzamelde biopten en gemaakte kweken ook gebruiken voor proof-of-concept studies voor het vinden van mechanismen die bijdragen aan de variatie in CF ziekte en response op therapie. Onze eerdere studies in darmcellen laten duidelijk zien dat de genetische achtergrond van een patiënt invloed heeft op het CF fenotype en de reactie op medicijnen 2 (en Dekkers et al, 2016, Science Translational Medicine). In dit project zullen we ons richten op het functioneel karakteriseren van CFTR-afhankelijke celfuncties (barrièrefunctie van het epitheel, elektrofysiologie, vloeistofsecretie), en hoe deze functies worden beïnvloed door pathogenen of farmacologische of genetische interventies welke een invloed hebben op de CFTR functie of modifiers (bv. alternatieve ionkanalen, transcriptiefactoren). Hiervoor worden DNA, RNA, eiwit en metabole expressie profielen bepaald. Dit impliceert wel dat we mogelijk onverwachte bevindingen doen die belangrijk kunnen zijn voor de behandeling van de patiënt in kwestie en/of de familieleden.

Verder zullen de luchtwegcellen ook gebruikt worden om nieuwe celmodellen op te zetten om CF te bestuderen. Het gaat o.a. om nieuwe organoidkweken (in samenwerking met het Hubrecht: H. Clevers en Dr. N. Sachs) en het maken van submucosale klieren in vitro.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de diagnostiek en behandeling van mensen met CF te verbeteren, met een focus op jonge kinderen en nieuwe CFTR-reparerende medicijnen.

Primaire onderzoeksvraag:

Het bepalen van relaties tussen CFTR genotype, functie en medicijnresponse in

vitro in luchtwegbiopten, luchtwegkweken, intestinale biopten en intestinale kweken; en het correleren van deze parameters met klinisch ziekteverloop voor en na behandeling met CFTR-reparerende therapie.

Secundaire onderzoeksvraag:

- Wat zijn potentiële mechanismen waardoor individuele verschillen in CFTR functie en reactie op medicatie worden veroorzaakt?
- Kunnen nieuwe laboratoriumtesten worden opgezet om CF te onderzoeken?

Onderzoeksopzet

Deze studie vindt plaats binnen één centrum en is invasief observationeel. 20 kinderen met CF zullen worden geïnccludeerd, als ook 10 kinderen zonder CF. De totale studietijd wordt geschat op vier jaar. Studietijd per patiënt is één dag, namelijk het bezoek aan het ziekenhuis voor de bronchoscopie. Er zal een interim analyse plaatsvinden nadat de eerste tien kinderen met CF hebben deelgenomen, om te bepalen of we de long-, neus- en darmmaterialen kunnen kweken.

Personen die een bronchoscopie zullen ondergaan als onderdeel van hun behandeling zullen worden gevraagd deel te nemen. Tijdens deze scopie zullen de arts en een lid van het onderzoeksteam de samples verzamelen die nodig zijn voor de studie (longbiopten, longbrushings, neusbrushings, intestinale biopten en bloed).

Deelnemers zal worden gevraagd of hun luchtwegweefsels en *kweken en hun darmweefsels en -kweken mogen worden opgeslagen in de UMCU longenbiobank (aanvraag in behandeling) en de HUB-CF biobank, respectievelijk.

Inschatting van belasting en risico

Het verzamelen van bronchus en rectaal biopten van een 0-18 jarige geeft een minimaal risico op tijdelijke bloeding. Neuscel afname via een kleine borstel kan een licht prikkelbaar neusslijmvlies achterlaten dat binnen een half uur tot enkele uren verdwijnt. Het verzamelde materiaal wordt gebruikt om patiënt-specifieke biomarkers te ontwikkelen om zo per patiënt de longziekte te bestuderen en therapie te bepalen. Dit is vooral van belang voor kinderen voor wie nog geen specifieke therapie voorhanden is.

Zowel de ziekte als de efficiëntie van de behandeling zijn beiden variabel in CF, en we verwachten dat personen baat zullen hebben bij een zo vroeg mogelijke start van een patiënt-specifieke behandeling. Daarnaast kunnen er nieuwe targets worden gevonden om CF te behandelen.

We verwachten geen directe voordelen voor de patiënten die meedoen aan dit onderzoek. Maar het valideren van luchtwegkweken en het eventueel opslaan van de weefsels en cellen in de biobank kan indirect bijdragen aan betere diagnostiek en behandeling van CF. Op een later moment zouden met deze luchtwegkweken persoonlijke behandelstrategieën kunnen worden bepaald welke allicht accurater zijn dan de huidige procedures met intestinale kweken.

Er is een minimale verlenging van narcose tijd (~10min). In totaal heeft de studie een minimaal risico en minimale belasting.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Uppsalalaan 8
Utrecht 3584 CT
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Uppsalalaan 8
Utrecht 3584 CT
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Getekend Informed Consent
- leeftijd van 0-18 years
- Twee CF-veroorzakende CFTR mutaties (of onbekend, in het geval van de controle populatie)
- Bronchoscope voor diagnostische doeleinden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- CF gerelateerde lever ziekte met abnormale coagulatie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-02-2017
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2019

Soort: Amendement

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	NL54885.041.16