

Experimentele CFTR correctors voor de behandeling van cystische fibrose

Gepubliceerd: 15-06-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het doel van de huidige aanvraag is om celmateriaal te verkrijgen in de vorm van bloed, van twee patiënten die homozygoot zijn voor de N1303K CFTR maturatie mutatie, waarvoor geen effectieve behandeling beschikbaar is, om hiermee pluripotente...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46144

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ERARE-INSTINCT

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystic fibrosis, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC Rotterdam

Overige ondersteuning: EU ERARE INSTINCT (ZONMW)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CFTR, CFTR correctors, Cystic Fibrosis, Geïnduceerde pluripotente stam cel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van het onderzoek is het identificeren en testen in geavanceerde celkweeksystemen van nieuwe CFTR gerichte medicamenten (correctors en potentiators), voor de behandeling van patienten met zeldzame CFTR maturatie mutaties.

Secundaire uitkomstmaten

Het verder ontwikkelen van geavanceerde kweeksystemen die de eigenschappen van organen benaderen ("organ on a chip"), waarin medicamenten kunnen worden getest, om de effectiviteit van pre-klinisch onderzoek naar cystische fibrose en andere chronische long ziektes te verbeteren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Effectieve medicijnen voor de behandeling van cystische fibrose (CF) patienten met mutaties die de maturatie van het CFTR eiwit verhinderen zijn nog niet beschikbaar. De long en lever pathologie die bij CF optreedt is nog niet goed te behandelen in deze patienten. Nieuwe medicamenten moeten worden ontwikkeld die gericht zijn op specifieke, ook zeldzame, mutaties, specifieke weefsels en zelfs specifieke patienten.

Tot nut toe zijn geïmmortaliseerde model cellijnen in kweek gebruikt om kandidaat moleculen te selecteren in grootschalige experimenten, maar deze blijken beperkte voorspellende waarde te hebben voor klinische toepassingen. De complexe maturatie van CFTR in gedifferentieerde epitheelcellen vraagt om cel-modellen die de eigenschappen van de aangedane organen beter weergeven. Echter, het grootschalig screenen van moleculen gericht op zeldzame mutaties kan niet worden toegepast op primaire cellen die een beperkte beschikbaarheid, levensduur en differentiatie potentieel hebben in kweek.

Om in deze behoefte te kunnen voorzien genereren we in het kader van ons onderzoeksproject geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's) van CF

patiënten homozygoot voor veel voorkomende (F508del) en zeldzame CFTR maturatie mutaties. De iPSC's worden genetisch gecorrigeerd om een positieve controle te verkrijgen, en om fluorescente merker eiwitten tot expressie te brengen waarmee grootschalige selectie van medicamenten kan worden uitgevoerd. Moleculen die op deze wijze zijn geïdentificeerd worden verder gevalideerd in orgaanspecifieke weefselkweek, gebruikmakend van de iPSC's. In deze benadering is het mogelijk om een combinatie van medicamenten te testen in een gepersonaliseerd model van long en lever pathologie.

Doel van het onderzoek

Het doel van de huidige aanvraag is om celmateriaal te verkrijgen in de vorm van bloed, van twee patiënten die homozygoot zijn voor de N1303K CFTR maturatie mutatie, waarvoor geen effectieve behandeling beschikbaar is, om hiermee pluripotente stamcellen te genereren, voor functionele tests in vitro (als boven beschreven en in het protocol 1. introduction and rationale).

Onderzoeksopzet

Als beschreven in het Protocol (Study design en 6 Methods). De twee bloedmonsters worden gebruikt voor het genereren van iPSC, en in het laboratorium gebruikt voor het identificeren en testen van nieuwe medicamenten voor de behandeling van cystische Fibrose.

Inschatting van belasting en risico

Alleen patiënten met bekende en relevante mutaties (zeldzame CFTR maturatie defecten) worden geïncludeerd, in dit geval twee patiënten met een N1303k mutatie, 11 en 24 jaar oud. Deze studies zullen bijdragen aan het ontwikkelen van een effectieve behandeling van dragers van deze mutatie

Bloedmonsters, 20 ml, worden verkregen via standard venipunctie gedurende het reguliere klinische onderzoek zodat geen extra bezoek of punctie noodzakelijk is. De procedure is gebruikelijk in de praktijk, en leidt tot minimale belasting en risico voor de patient.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC Rotterdam

Westzeedijk 353

Rotterdam 3015 AA
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC Rotterdam

Westzeedijk 353
Rotterdam 3015 AA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Partienten die voldoen aan de volgende inclusie criteria kunnen worden geïncludeerd:

- Diagnose CF, homozygoot voor de CFTR mutatie die wordt bestudeerd volgens klinisch genetisch onderzoek
- geautoriseerd door geïnformeerde toestemmen (vgls PIF)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

een patient die niet aan een van beide inclusiecriteria voldoen wordt geexclueerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 07-05-2017

Aantal proefpersonen: 2

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

ID

NL61623.078.17