

Weefsel specifieke stamcel transplantatie

Gepubliceerd: 06-06-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

De STEM studie heeft als doel het vergroten van kennis over de meest voorkomende aandoeningen van het maag darmkanaal en lever met als einddoel het gebruik van in vitro gegenereerd weefsel in therapeutische interventies als alternatief voor orgaan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Malabsorptieaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STEM studie

Aandoening

- Malabsorptieaandoeningen
- Lever- en galwegaandoeningen
- Metabolestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

diverse epitheliale aandoeningen, genetische ziekten in het metabolisme, metabole ziekten, problemen met voedselopname

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,ZonMW-TAS;ZonMW-Vidi;Metakids

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: stamcellen, transplantatie, weefsel regeneratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het analyseren van differentiatie en functionaliteit van weefsel-specifieke stam cellen die aanwezig zijn in bioptmateriaal van gezonde controles of patiënten met epithelial aandoeningen. Het vaststellen van genetische afwijkingen die ten grondslag liggen aan de vermeende aandoening.

Secundaire uitkomstmaten

Ontwikkelen van methoden om weefsel te genereren uit biopt of resectie materiaal van kinderen en volwassenen voor toekomstige interventie studies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het epitheel van het maag-darmkanaal kan zeer snel vernieuwen, wat het mogelijk maakt om zeer snel fysiologische functies te herstellen in geval van weefselschade. Het grote herstellende vermogen ligt in de eigenschap van de epitheliale stam cellen die in de bodem van de gastrointestinale crypten liggen. Recente ontwikkelingen in het isoleren en karakteriseren van epitheliale stam cellen hebben het mogelijk gemaakt dat er nu onderzoek gedaan kan worden naar de therapeutische toepassingen van in vitro gegenereerd weefsel voor het herstel van epitheliale aandoeningen in het maag-darmkanaal. Specifiek in geval van dunne darm of lever aandoeningen waarbij standaard behandelmethoden zoals orgaan transplantatie niet afdoende zijn, is er grote behoefte aan alternatieve therapeutische interventies zoals weefsel-specifieke stam cel transplantatie.

Autoloog in vitro gegenereerd weefsel is een aantrekkelijk alternatief voor orgaan transplantatie. Recent heeft de onderzoeksgroep van Hans Clevers op het Hubrecht instituut een in vitro kweekmethode ontwikkeld waarmee grote hoeveelheden weefsel uit darm- en maag van muizen gegenereerd kan worden. Deze 3-dimensionale kweken, ook wel organoïden of mini-organen genoemd, zijn identiek aan het in vivo weefsel omdat zij de weefsel-specifieke stam cellen

bevatten welke zich differentiëren tot elk van de celtypen die in het betreffende weefsel aanwezig behoren te zijn. Tijdens de kweek, die maandenlang kan aanhouden, zijn geen genetische afwijkingen aangetroffen wat de stabiliteit van het weefsel aantoont. Dit kweekstelsel geeft ons de unieke mogelijkheid om epitheliaal weefsel te genereren met alle benodigde in vivo functies. Ongepubliceerd onderzoek heeft aangetoond dat het ook mogelijk is om organoïden te genereren van humane darm bipten (T. Sato, persoonlijk gecommuniceerd). Een groep onderzoekers uit Japan heeft ons laten zien dat dikke darm organoïden succesvol getransplanteerd kunnen worden in een ontstoken dikke darm van ontvanger muizen. Door het gebruik van groen fluorescerend getransplanteerd weefsel, hebben zij aangetoond dat het getransplanteerde weefsel even goed functioneert als het originele weefsel (T. Nakamura, persoonlijk gecommuniceerd). Deze laatste bevindingen hebben ons aangespoord om de techniek toepasbaar te maken voor het transplanteren van dunne darm weefsel in patiënten. Met deze studie willen we de transplantatie mogelijkheden onderzoeken van in vitro gekweekt humaan weefsel als alternatief voor orgaantransplantatie. Daarnaast is het in vitro systeem ook uitermate geschikt om als model te dienen om de pathogenese van ziekten te bestuderen en om nieuwe behandelingen te ontwikkelen en te testen op een patiënt specifieke manier.

Doel van het onderzoek

De STEM studie heeft als doel het vergroten van kennis over de meest voorkomende aandoeningen van het maag darmkanaal en lever met als einddoel het gebruik van in vitro gegenereerd weefsel in therapeutische interventies als alternatief voor orgaan transplantatie.

Specifiek komen kinderen met een ernstige afwijking aan het darmepitheel in aanmerking, zoals microvillus inclusion disease, die geheel afhankelijk zijn van totale parenterele voeding en nog geen orgaantransplantatie kunnen ondergaan. In de meeste gevallen zal er weefsel gegenereerd worden uit bipten van directe familieleden. Tenzij het mogelijk is om de stamcellen genetisch te modificeren, zodat het genetische defect dat ten grondslag ligt aan de ziekte is gerepareerd.

Om de techniek naar de kliniek te brengen zullen we onze kennis van epitheel differentiatie moeten vergroten en zullen we de kweektechnieken moeten aanpassen zodat interventies in patiënten geoorloofd zijn.

In deze studie zullen we bipt of resectie materiaal in kweek nemen en laten uitgroeien tot organoïde structuren. We zullen differentiatie vanuit de stam cellen volgen en mogelijkheden tot genetische modificatie onderzoeken. Verder zal het gekweekte weefsel gebruikt worden om de pathogenese van ziekten te bestuderen en om nieuwe behandelingen te ontwikkelen en te testen op een patiënt specifieke manier.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele studie waarin we bipten of resectie materiaal van volwassenen en kinderen zullen kweken om in vitro weefsel te genereren. Het weefsel zal gebruikt worden om differentiatie vanuit weefsel-specifieke stamcellen te bestuderen. Verder zullen we de genomische status van het gegenereerde weefsel vaststellen om ziekte-gerelateerde afwijkingen te onderzoeken. In geval van zeldzame aandoeningen of onbegrepen deficiënties zullen we genetische afwijkingen zoeken in het DNA van patiënten. De kennis die we met deze studie opdoen kunnen we gebruiken voor het opzetten van toekomstige interventie studies om in vitro gegenereerd weefsel te transplanteren in patiënten met epitheliale aandoeningen. Ook kan de methode als modelsysteem dienen voor studies naar de pathogenese van ziekten en nieuwe behandelingen.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel aan iedere biopsie risico's verbonden zijn (bij colonoscopie kans op perforatie <1:1000), zal het afnemen van een aantal extra bipten het risico niet noemenswaardig vergroten. Tijdens de operationele procedure voor het afnemen van bipten zullen 4 extra bipten per locatie worden afgenomen en in kweek gezet worden voor de STEM studie. In geval van resectie, zal een deel van het weefsel gebruikt worden voor de kweek. Verder zullen we 10ml bloed afnemen voor genetisch onderzoek. De belasting van deze (extra) procedures is minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Regenerative Medicine Center Utrecht Uppsalalaan 8
Utrecht 3584 CT
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Regenerative Medicine Center 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)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten die biopsie of resectie moeten ondergaan vanwege (verdenking van) epitheliale afwijkingen aan het spijsverteringskanaal. Dit kan gaan om verdenking coeliakie, IBD, lever-, slokdarm- of maagproblemen. Patienten die voor andere redenen endoscopie moeten ondergaan (zoals IBS of screening voor kanker) zullen als controle dienen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die anticoagulatie gebruiken of patienten met een gemakkelijk bloedend slijmvlies, zoals in patienten met hemofilie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-08-2011
Aantal proefpersonen:	397
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2019
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	NL32324.041.10