

Het gebruik van *Blood Outgrowth Endothelial Cells (BOECs)* voor het bestuderen van de pathofysiologie van de ziekte van von Willebrand en het in vitro corrigeren van von Willebrand factor defecten

Gepubliceerd: 17-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

1. Het optimaliseren van de methoden voor isolatie en karakterisering van BOECs en iPSC-ECs. 2. Het verder onderzoeken met behulp van BOECs, iPSC-ECs en iPSC-MKs van de biologie van VWF, de pathofysiologie van de verschillende subtypen van VWD en de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47740

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VWD karakterisering en correctie in BOECs

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Ziekte van Von Willebrand

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, CSL Behring, Subsidie van LSBR

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: siRNA, Von Willebrand Factor, Ziekte van Von Willebrand

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aangezien deze studie een basaal wetenschappelijk, experimenteel in vitro, niet-therapeutisch onderzoek betreft zijn er geen formele effectiviteitsparameters.

De studie heeft wel de volgende uitkomsten: geoptimaliseerde procedure voor het isoleren en karakteriseren van BOECs, iPSC-ECs en iPSC-MKs; de identificatie van nieuwe pathofysiologische mechanismen bij VWD; het vaststellen van de uitvoerbaarheid/haalbaarheid van het onderdrukken van de expressie van dominant-negatieve, mutante VWF allelen door middel van RNA-interferentie of CRISPR/Cas9-modificatie in BOECs en iPSC-ECs.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Von Willebrand factor (VWF) speelt een essentiële rol in de primaire hemostase. VWF wordt gesynthetiseerd in endotheelcellen en in megakaryocyten en wordt

opgeslagen in respectievelijk Weibel-Palade bodies en *-granulen. Kwalitatieve en kwantitatieve defecten van VWF leiden tot de meest voorkomende, erfelijke bloedingsneiging, de ziekte van von Willebrand (VWD). Patiënten met type 1 en 2 VWD zijn meestal heterozygoot voor missense mutaties in het VWF gen. Die missense mutaties oefenen een dominant-negatief effect uit van het mutante allel op het wild type allel, resulterend in additionele kwantitatieve en kwalitatieve defecten van VWF. De huidige therapie van VWD is gebaseerd op het stimuleren van de uitscheiding van endogeen gesynthetiseerd VWF of infusie van exogeen VWF concentraat. De factor concentraten hebben echter een korte halfwaardetijd, zijn zeer kostbaar en zullen het negatieve effect van het nog steeds circulerende mutante VWF niet corrigeren. Een nieuwe therapeutische strategie zou kunnen zijn, het onderdrukken van de expressie van het mutante VWF allel met behulp van RNA-interferentie of CRISPR/Cas9-modificatie om op die manier de synthese van het mutante VWF te verminderen en als gevolg daarvan een toename van de synthese van het normale VWF te bevorderen. Voor het ontwikkelen van deze nieuwe therapeutische strategieën is een goed begrip van de pathofysiologie van VWF mutaties noodzakelijk. Het meest optimale model voor het bestuderen van VWF biologie en RNA-interferentie therapie zijn de zogenaamde 'blood outgrowth endothelial cells' (BOECs). Een alternatieve benadering om patient specifieke VWF producerende cellen te verkrijgen is het reprogrammeren van perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMCs) naar pluripotente stamcellen (iPSCs) die vervolgens kunnen differentieren naar endotheelcellen (iPSC-ECs) en megakaryocyten (iPSC-MKs).

Doel van het onderzoek

1. Het optimaliseren van de methoden voor isolatie en karakterisering van BOECs en iPSC-ECs.
2. Het verder onderzoeken met behulp van BOECs, iPSC-ECs en iPSC-MKs van de biologie van VWF, de pathofysiologie van de verschillende subtypen van VWD en de rol van VWF als signaleringseiwit in bijvoorbeeld angiogenese.
3. Het ontwikkelen in vitro van een therapeutische strategie voor VWD door middel van het onderdrukken van de expressie van dominant-negatieve, mutante VWF allelen, gebruikmakend van RNA-interferentie of CRISPR/Cas9-modificatie in BOECs en iPSC-ECs.

Onderzoeksopzet

Het betreft een multicenter, niet-therapeutisch, basaal wetenschappelijk, experimenteel in vitro onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de deelnemers is minimaal, aangezien het onderzoek zich beperkt tot een eenmalig bezoek aan het ziekenhuis van 30 minuten voor een kort interview betreffende de medische voorgeschiedenis en medicatie en een

venapunctie met een totale afname van maximaal 70 mL bloed.

Deelnemers kunnen verzocht worden om deel te nemen aan een tweede of derde bloedafname. De bloedafname bij herhaalde afname is maximaal 50 mL bloed. Voor herhaalde bloedafname wordt opnieuw informed consent gevraagd.

Het risico van een venapunctie is verwaarloosbaar. Goed afdrukken van de punctieplaats voorkomt het ontstaan van een eventuele blauwe plek.

De patiënten hebben zelf geen direct voordeel bij dit onderzoek. Hun bloedmonsters worden alleen gebruikt in een fundamenteel onderzoeksproject.

De studie richt zich specifiek op de pathofysiologie van VWD en mogelijke, nieuwe, therapeutische benaderingen van VWD. Dat onderzoek kan alleen in deze specifieke onderzoekspopulatie worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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 met de ziekte van von Willebrand (elk subtype), leeftijd 18 jaar of ouder.

Familieleden van patienten met de ziekte van von Willebrand (mogen zelf wel of niet aangedaan zijn), leeftijd 18 jaar of ouder.

Gezonde controle (niet bekend met de ziekte van von Willebrand of andere stoornis van de bloedstolling), leeftijd 18 jaar of ouder.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Leeftijd jonger dan 18 jaar

Niet in staat om het LUMC of ErasmusMC te bezoeken

Niet in staat om informed consent te geven

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: 18-05-2016

Aantal proefpersonen: 200

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	NL54591.058.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-12-2021
Totaal aantal deelnemers:	80

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries