

Centrum voor translationele Pediatrische Pulmonologie

Modellering van bronchiaal epitheel bij kinderen

Gepubliceerd: 19-12-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het voornaamste doel van ons Centrum voor Translationele Pediatrische Pulmonologie (CTPP) is modellen te ontwikkelen van de functie van bronchiaal epitheel bij kinderen, door (1) epitheel organoïden te kweken uit cellen die geoogst worden bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48628

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CTPP

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

astma, cystische fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, TEVA Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bronchiaal, epitheel, organoïden, single-cell-sequencing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Een model maken van bronchiaal epitheel door middel van epitheel organoïden die we oogsten uit bronchiale- en neusbrushes, als ook een model maken van bronchiale versus neusbrushes van luchtwegen bij kinderen. We zullen deze modellen valideren door middel van vergelijkende RNA seq met gematchte single cell RNA seq van luchtwegbiopten.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijkende 'genomics' van nasale en bronchiale epitheelcellen bij kinderen. Gebruik makende van gen expressie en epigenetische DNA markers van epitheel cellen van de bovenste en onderste luchtwegen zullen we beschrijven welke markers van de bovenste luchtwegen (neus) gebruikt kunnen worden als valide afspiegeling van de lager luchtwegen (longen) door deze te valideren tegen gematchte single cell RNA seq van luchtwegbiopten. We zullen een catalogus van gen expressiepatronen van bronchiaal epitheel bij kinderen publiceren die onderzoekers wereldwijd kunnen gebruiken.
- Het oprichten van een epitheel organoid reservoir voor het uitvoeren van mechanisch en interventieonderzoek binnen de kinderlongziekten.
- We beschrijven op celniveau de samenstelling van luchtwegwanden bij kinderen met kinderlongziekten, waaronder astma, ernstig piepende ademhaling en taaislijmziekte. Luchtwegbiopten bestaan voor 50 - 70 % uit epitheelcellen,

waardoor zij uitermate geschikt zijn voor validatie van de epitheel organoiden en ons meer inzicht kunnen geven in de celtypen bij en stadia van kinderlongziekten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel longziekten, zoals astma, ernstig piepen bij peuters, cystische fibrose (CF) en zelfs lage longfunctie die predisponeert voor het ontwikkelen van chronische obstructieve longfunctie (COPD), ontstaan in de eerste levensjaren. Deze ziekten zijn het gevolg van de interactie tussen een genetisch ontvankelijke gastheer en een tolerante omgeving. De meeste longziekten kunnen daarom gezien worden als ontwikkelingsziekten gezien het feit de ziektes ontstaan in een kind met zich ontwikkelende longen en een nog rijpend immuunsysteem. Bronchusepitheel vormt de sleutelcel die de luchtwegrespons en het immuunsysteem regisseert. Daarnaast brengt het epitheel veel respiratoire ziektegenen tot expressie.

Onze hypothese luidt dat curatieve therapie op de jonge kinderleeftijd gebaseerd zou moeten zijn op gedetailleerd inzicht in de vroege ontstaansmechanismen gedurende de eerste fases van de ziekte en niet bij volledig ontwikkelde ziekte in volwassen patiënten.

Om deze 'vroege ontstaansmechanismen' te identificeren is het noodzakelijk onderzoek naar cellen uit de bronchiale luchtwegen te doen bij kinderen, waarbij we modellen kunnen ontwikkelen die een reële afspiegeling zijn van epitheelcelfunctie. Vanzelfsprekend zijn er ethische grenzen aan het doen van invasief onderzoek bij kinderen, waardoor het nodig is om modellen te ontwikkelen waarbij we het kind niet tot last zijn. In tegenstelling tot het bronchiale epitheel is het neusepitheel goed toegankelijk bij kinderen. Het is echter onbekend hoe goed het neusepitheel een afspiegeling vormt van het epitheel uit de lagere luchtwegen bij kinderen met verschillende longziekten.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel van ons Centrum voor Translationele Pediatrische Pulmonologie (CTPP) is modellen te ontwikkelen van de functie van bronchiaal epitheel bij kinderen, door (1) epitheel organoïden te kweken uit cellen die geoogst worden bij bronchoscopie; (2) bronchiale brushes en (3) nasale brushes te verrichten. Deze modellen zullen door middel van het vergelijken van genexpressie gevalideerd worden aan de gouden standaard: bronchiale (singel cell) genexpressie in bronchuswandbiopten. Dit zal verder toekomstige

mechanistische- en interventiestudies mogelijk maken omdat dan bekend is welke aspecten van het bronchiale epitheel ook in neusepitheel worden en welke er behouden blijven in organoïd kweken van het epitheel.

Onderzoeksopzet

observationele, cross-sectionele cohort studie

Inschatting van belasting en risico

Ethische aspecten zijn erg belangrijk als er invasief onderzoek bij kinderen gedaan wordt. We stellen voor om onderzoek te doen bij (jonge) kinderen die een bronchoscope krijgen op klinische gronden. Tijdens bronchoscope is het voornaamste risico dat van de anesthesie. Meerdere onderzoeken hebben laten zien dat het risico van de scope zelf beperkt is tot incidentele noodzaak van bronchodilatoren, kleine lokale bloedingen die spontaan stoppen en koorts. Het grootste ethische aspect is dat er (extra) bronchus epitheel en neusepitheel wordt afgenomen waardoor de procedure van de scope met 5-10 minuten verlengd wordt. Het voordeel ligt op termijn in het feit dat de weinig- tot noninvasieve methoden om primair en gekweekt epitheel van luchtweg epitheel te verkrijgen in deze studie gevalideerd worden, wat de noodzaak tot (toekomstige) invasieve procedures mogelijk verkleint.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Hanzeplein 1
Groningen 9713
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)

kinderen die een bronchoscopie ondergaan op klinische indicaties
de bronchoscopie vindt plaats tijdens kantooruren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

kinderen met een maligniteit die een bronchoscopie nodig hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-11-2020
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2019
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	ID
CCMO	NL66928.042.19