

Pluripotente stamcellen als model om het mechanisme van aritmogene cardiomyopathie te ontrafelen

Gepubliceerd: 28-07-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Met deze studie willen we onderzoeken of de fenotypische diversiteit tussen patiënten met identieke mutaties wordt veroorzaakt door omgevingsfactoren, het genotype of een interactie tussen beide. Met speciale nanomechanische biosensors kan de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50374

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iPSC model voor ACM

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

ACM, Aritmogene cardiomyopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: HFSP grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ACM, Hartfalen, iPSC, Stamcel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Door van iPSC afkomstige hartweefsels bloot te stellen aan verschillende omgevingsfactoren, kan inzicht worden verschaft in de onderlinge overeenkomsten of verschillen tussen patiënten. Hierbij is de constante factor tussen patiënten enkel dezelfde genetische mutatie. De gegenereerde hartweefsels zullen onder andere bloot worden gesteld aan verschillende mates van mechanische stretch en verschillende metabole condities. Naderhand zal het weefsel worden onderzocht op typische ACM-geassocieerde karakteristieken. Door middel van immuunhistochemie zal de integriteit van de desmosoom, en andere membraaneiwhitten, in kaart worden gebracht.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Plotse hartdood, wereldwijd een veelvoorkomende doodsoorzaak, wordt vaak veroorzaakt door hartritmestoornissen vanuit de hartkamers. Een van de oorzaken van plotse hartdood is aritmogene cardiomyopathie (ACM). ACM is een autosomaal overdraagbare ziekte, die in ruim 50% van de gevallen wordt veroorzaakt door mutaties in componenten van de desmosoom, het organel betrokken bij cel-cel-interacties. De desmosoom bestaat uit 5 componenten, waarbij een mutatie in één van deze componenten al de integriteit van de gehele desmosoom sterk kan beïnvloeden. Patiënten met ACM vertonen vaak een verlies van deze desmosoom-integriteit, welke resulteert in verstoorde mechanische continuïteit van het hartspierweefsel. Over het algemeen verloopt de vroege fase van de

ziekte asymptomatisch, ondanks het feit dat ritmestoornissen kunnen optreden na blootstelling aan mechanische stress (bv. duursport).

De diagnose ACM wordt veelal pas in een latere fase gesteld, wanneer patiënten zich presenteren met tekenen van hartfalen. Helaas is er in dit latere stadium irreversibele schade opgetreden door ontstekingen, verlittekening en vetophoping in het hartspierweefsel wat de behandeling van deze aandoening bemoeilijkt. Ten gevolge van deze systemische veranderingen, blijkt het bovendien onmogelijk de precieze ontstaansmechanismen van deze ziekte te bestuderen. Het bestuderen van deze mechanismes wordt daarnaast extra bemoeilijkt door het diverse fenotype van patiënten met ACM. Zelfs patiënten met identieke mutaties kunnen een zeer verschillend ziekteverloop vertonen. Om de veranderingen die plaatsvinden op desmosoom en celniveau te kunnen bestuderen, is het van groot belang een betrouwbaar cellulair model te ontwikkelen. Dit willen wij doen met behulp van huidcellen van patiënten, die na herprogrammatie tot pluripotente stamcellen (iPSCs), gedifferentieerd kunnen worden tot cardiomyocyten. Op deze manier menen wij de patiënt-specifieke ontwikkeling van ACM op cellulair niveau goed te kunnen bestuderen.

Doel van het onderzoek

Met deze studie willen we onderzoeken of de fenotypische diversiteit tussen patiënten met identieke mutaties wordt veroorzaakt door omgevingsfactoren, het genotype of een interactie tussen beide. Met speciale nanomechanische biosensors kan de mechanische continuïteit van iPSC afkomstige hartweefsel worden onderzocht. Dit model is in staat weefsels bloot te stellen aan verschillende omgevingsfactoren, zoals mechanische stretch en metabole condities. Gezien mechanische stress als een belangrijke oorzaak wordt gezien van plotse hartdood, zal deze applicatie een centrale rol spelen in deze studie.

Onderzoeksopzet

Niet-therapeutische studie in het kader van onderzoek naar ACM patiënten waarbij een eenmalig bezoek vereist is.

Voor de gehele studie worden fibroblasten van 16 patiënten, 4 patiënten per ACM-geassocieerde mutatie, afgenomen. Van elke patiënt zal een huid punch biopsie genomen worden volgens een standaard protocol onder steriele condities en na lokale anesthesie op de afdeling cardiologie (UMCG). De huid biopsies worden opgevangen in koud steriel basic medium en overgebracht naar het lab van de afd. Experimentele Cardiologie van het UMCG. Na dissociatie, zullen de fibroblasten daar opgekweekt worden. Van deze fibroblasten zullen geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSCs) worden ontwikkeld. Deze stamcellen kunnen daarna worden gedifferentieerd tot cardiomyocyten. Omdat patiënt-specifieke eigenschappen centraal staan in deze studie, willen we met behulp van de CRISPR genetische modificatie-techniek de genetische mutatie herstellen

in patiënt-specifieke stamcellijnen. Tevens willen we in een goed gekarakteriseerd en veelgebruikt embryonale cel lijn, genaamd H9, de patiënt-specifieke mutatie introduceren. De hierboven genoemde stamcellijnen, met en zonder mutatie, worden gedifferentieerd tot cardiomyocyten. De hieruit afkomstige weefsels zullen met behulp van de nanomechanische biosensors worden geanalyseerd.

Inschatting van belasting en risico

Het enige risico dat het nemen van een kleine huidbiopt bij de proefpersonen met zich mee kan brengen is het mogelijk ontstaan van infecties (<1% van de gevallen); dit is echter goed behandelbaar met lokale antibiotische zalven die vergoed zullen worden door de onderzoeker. Kans op minimaal litteken in de huid na biopsie. De risico's bij bloedafname zijn beperkt tot het ontstaan van een bloeding of een infectie. Het ontstaan hiervan is echter zeldzaam. De handelingen zullen worden verricht door een deskundige.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Groningen 9713 AV
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Antonius Deusinglaan 1
Groningen 9713 AV
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)

- Minimale leeftijd van 18 jaar.
- Klinische diagnose ACM.
- Genetisch bevestigde mutatie in één van de ACM geassocieerde genen.
- Goede gelegenheid tot communiceren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Oorzaak voor hartfalen anders dan ACM.
- Een primaire niet-pathogene mutatie in één van de ACM geassocieerde genen.
- Een secundaire mutatie in een ander ACM geassocieerd gen.
- Ernstige huidafwijking waardoor een het nemen van een huidbiopt niet mogelijk blijkt.
- Allergie bekend voor de verdoving.
- Toestemmingsformulier wordt niet ondertekend

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-11-2015
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2023
Soort: Amendement
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	NL53548.042.15