

Gecombineerd gebruik van geïnduceerde, van pluripotente stamcellen afgeleide cardiomyocyten en 3D-hartweefsel om therapieën voor pediatrisch hartfalen in Tetratologie van Fallot te ontwikkelen.

Gepubliceerd: 23-09-2022 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Het hoofddoel van de studie is het ontleden van de genetische en op stress gebaseerde mechanismen voor de ontwikkeling van hartfalen bij kinderen bij congenitale hartziekte (ConHD) met behulp van geïnduceerde pluripotente stamcel-afgeleide...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51398

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CarkiT-Fallot

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

pulmonalis atresie met ventrikelspetumdefect, Tetralogie van Fallot

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Nederlandse Hartstichting; Vrienden van Sophia

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 3D-hartweefsel, pluripotente stamcellen afgeleide cardiomyocyten, Tetratologie van Fallot

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om de genetische bijdrage aan de ontwikkeling van hartfalen, d.w.z. disfunctie van cardiomyocyten, te ontleden, zijn we van plan om geïnduceerde pluripotente stamcel-afgeleide cardiomyocyten (iPSC-CM) van patiënten met een bekende genetische mutatie te bestuderen. De controlegroep bestaat uit iPSC-CM's van dezelfde patiënten waarbij de mutatie in de stamcellen is gecorrigeerd met behulp van Crispr-cas9-technologie, voordat de hartspiercellen worden gedifferentieerd. Als alternatief zullen we in de handel verkrijgbare en andere normale iPSC-lijnen als controles gebruiken. De belangrijkste eindpunten voor de geïnduceerde pluripotente stamcel-afgeleide cardiomyocyten (iPSC-CM) zijn functionele parameters: elektrische geleiding, calciumoscillaties en krachtproductie. Gecorrigeerde en ongecorrigeerde hartspiercellen worden vergeleken. We zullen RNA-sequencing en een aangepaste vorm van RNA-sequencing (Ribo-Seq) uitvoeren om de moleculaire gevolgen van de genetische mutatie en op stress gebaseerde effecten te bestuderen. De iPSC-CM-gegevens zullen worden gecorreleerd aan het klinische fenotype van de patiënten. Vanwege het exploratieve karakter van moleculair laboratoriumonderzoek kan het eindpunt van verandering van bepaalde parameters nog niet worden gegeven.

Bij de patiënten waarbij ook gekweekt restweefsel verkregen bij operatie beschikbaar is, zijn de eindpunten van deze LTS krachtproductie en kracht-frequentierelaties.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen bij aangeboren hartafwijkingen (ConHD) is het resultaat van langdurige abnormale stress - of werkbelasting - voor het hart, zelfs na een operatie, in combinatie met een genetische mutatie die leidt tot de ConHD zelf. De meest voorkomende vorm van ConHD die leidt tot hartfalen is Tetralogie van Fallot (of pulmonalis atresie met VSD). Op dit moment bestaat er geen therapie om het falende hart bij ConHD te ondersteunen. Daarom is er een dringende behoefte om mechanismen van pediatrisch hartfalen bij Tetralogie van Fallot (of pulmonalis atresie met VSD) te bestuderen en nieuwe therapeutische strategieën te testen. Recente studies suggereren dat genetische variaties geassocieerd met het misvormde hart bij ConHD ook de ontwikkeling en functie van cardiomyocyten kunnen beïnvloeden en daardoor kunnen bijdragen aan hartfalen. De onderzoeksvraag van deze studie is om de bijdrage van de genetische mutatie aan de ontwikkeling van pediatrisch hartfalen bij ConHD te ontleden en om een ** platform te ontwikkelen om therapeutische strategieën te testen. Voor dat doel willen we cardiomyocyten bestuderen die zijn afgeleid van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's), die op hun beurt worden gegenereerd uit het bloed van patiënten. Bij patiënten bij wie restweefsel beschikbaar zal zijn van chirurgie, zullen we de studies in cardiomyocyten vergelijken met hartfunctiestudies verkregen uit kweken van restweefsels.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de studie is het ontleden van de genetische en op stress gebaseerde mechanismen voor de ontwikkeling van hartfalen bij kinderen bij congenitale hartziekte (ConHD) met behulp van geïnduceerde pluripotente stamcel-afgeleide cardiomyocytes (iPSC-CM's). De tweede doelstelling is het ontwikkelen van een platform om de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen/therapieën op de cardiomyocytenfunctie in iPSC-CM's te testen van patiënten met een risico op het ontwikkelen van hartfalen bij ConHD. Het derde doel is om de resultaten van iPS-CM's te verifiëren in gekweekte resterende

weefsels verkregen bij chirurgie (LTS).

Onderzoeksopzet

Observationeel, niet-interventioneel, niet-therapeutisch patiëntgebaseerd onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Last: Eenmalige afname van 8 ml bloed zal plaatsvinden in combinatie met geplande bloedafname of uit navelstrengbloed. Indien de mutatie al voor de geboorte bekend is (bij prenatale diagnostiek) wordt indien mogelijk bloed afgenomen uit navelstrengbloed, dit is niet belastend. Als alternatief zal bloed worden afgenomen vóór de operatie of hartkatheterisatie (indien nodig), wanneer de patiënt onder narcose is, wat niet pijnlijk zal zijn, of tijdens de voorbereiding voor de operatie in combinatie met routinematige bloedafname. Het bloedvolume van patiënten tijdens de operatie is voor kinderen ~ 85 ml/kg, het gemiddelde gewicht bij de operatie 5 kg, dus 8 ml is < 3% van het totale bloedvolume en kan veilig worden afgenomen. Restweefsel dat tijdens de operatie is verkregen, wordt in het 3D-LTS-kweekstelsel gemonteerd. De andere beschreven onderzoeken zijn allemaal routineprocedures tijdens het opwerken voor operaties en vervolgbezoeken.

Voordelen: er zijn geen directe voordelen voor de patiënten verbonden aan deelname.

Groepsgebondenheid: Dit onderzoek kan alleen worden gedaan bij kinderen met een ConHD, aangezien deze patiënten risico lopen of hartfalen hebben ontwikkeld. De kinderen hebben een operatie nodig en daarom kan er restweefsel beschikbaar komen. Bovendien moet de genetische variatie bekend zijn, aangezien routinematige genetische screening beschikbaar is gekomen voor patiënten die in de afgelopen tien jaar zijn geboren, kan dit onderzoek alleen bij kinderen worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten geboren met de ICD-diagnose Tetralogie van Fallot (of bij benadering synoniemen longatresie met ventrikelseptumdefect) (ICD-code: Q21.3)
- Leeftijd tussen 0-18 jaar
- Bekende genetische mutatie
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen toestemming voor het afnemen van bloed of restweefsel verkregen bij een operatie of transplantatie.
- Aanwezigheid van meerdere mutaties of deletie van chromosoom.

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: 25-03-2024

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2024

Soort: Amendement

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	ID
CCMO	NL81863.078.22