

Een studie naar de onderliggende mechanismen van groeistoornissen op de kinderleeftijd met behulp van ex-vivo groeischijf weefsel

Gepubliceerd: 30-07-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Deze studie is opgezet om vitaal humaan groeischijfweefsel te verzamelen bij kinderen die vanwege grote lengte een routine percutane epiphysiodesis (PE) operatie ondergaan. Met dit verzamelde biomateriaal zullen we dynamische veranderingen in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene en klierandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52513

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Groeischijf collectie tijdens standaard epifysiodese operaties

Aandoening

- Endocriene en klierandoeningen NEG
- Pees-, ligament- en kraakbeendaandoeningen

Synoniemen aandoening

Grote lengte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Beurs van St Anna fonds is toegekend

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chondrocyten, epifysiodese, groeischijf, grote lengte

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Kunnen we vitaal groeischijf weefsel in vitro veilig stellen van patiënten die een standaard percutane epiphysiodesis operatie ondergaan?
2. Kunnen we deze groeischijf biopten gebruiken om "ex vivo explant cultures" te maken, histologie uit te voeren en moleculaire processen (RNA, DNA) in de verschillende groeischijf celtypen te karakteriseren?
3. Kunnen we functionele experimenten uitvoeren met in vitro en ex vivo cellen / "explants" om de effecten van diverse groeibevorderende of groeiremmende stoffen te testen, zoals GH, GH-receptorantagonisten en de nieuwste C-natriuretisch peptide analoga?

Voor zover wij weten zou dit de eerste studie zijn, die humaan groeischijfweefsel gebruikt om de farmacologische effecten van systemisch toegediende analoga rechtstreeks op het niveau van de menselijke groeischijf bestudeert.

Het uiteindelijke doel van deze studie is om een **multidisciplinaire onderzoekslijn te vormen die een innovatief humaan groeischijfmodel ontwikkelt

voor diepgaand groeischijf onderzoek met behulp van proteomics, metabolomics en moleculaire profiling (genoom, transcriptoom en epigenoom). Betere kennis omtrent moleculaire determinanten van groeischijf (dys)functie zla op termijn kunnen leiden tot innovatieve therapieën van groeistoornissen en verschillende orthopedische aandoeningen bij kinderen.

Secundaire uitkomstmaten

N.V.T.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan groeischijfweefsel zou uiterst waardevol kunnen zijn om onderliggende mechanismen van ernstige groeistoornissen en de degeneratieve gewrichtsziekte osteoarthritis (OA) op te helderen. Daarnaast staat een gebrek aan kennis over cell fate decision richting articulaire chondrocyten op het terrein van gewrichtskraakbeen regeneratie de ontwikkeling van hoogwaardig neo-cartilage in de weg. Het bestuderen van dynamische veranderingen in chondrocyt signaaltransductie op het niveau van de groeischijf zal belangrijke inzichten verschaffen in functionele determinanten van zowel groeischijf chondrocyten alsmede articulaire chondrocyten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is opgezet om vitaal humaan groeischijfweefsel te verzamelen bij kinderen die vanwege grote lengte een routine percutane epiphysiodesis (PE) operatie ondergaan. Met dit verzamelde biomateriaal zullen we dynamische veranderingen in de groei van chondrocyt signaaltransductie tijdens het proces van endochondrale ossificatie en rijping in detail kunnen karakteriseren en een humaan ex vivo groeischijf model kunnen ontwikkelen. Een dergelijk model zou onze mogelijkheden aanzienlijk vergroten om de onderliggende mechanismen van groeistoornissen en osteoarthritis te bestuderen en hiermee op termijn regeneratieve geneeskunde mogelijk te maken. Het model zal ons eveneens in staat stellen om de effecten van reeds bestaande medicatie (bijv. GH, GH receptor antagonisten) en fase II/III medicatie (bijv. C-natriuretische peptide analoga), direct te testen in een humaan ex vivo model.

De volgende doelstellingen zijn geformuleerd:

- 3 - Een studie naar de onderliggende mechanismen van groeistoornissen op de kinderle ... 27-06-2025

1. Veilig stellen van vitaal groeischijf weefsel van pediatrische patiënten die een orthopedische ingreep aan hun groeischijf ondergaan.
2. Isolatie van diverse humane groeischijf celtypen in verschillende stadia van rijping.
3. Moleculair-biologische karakterisering van groeischijf celtypen in verschillende stadia van rijping.
4. De ontwikkeling van een humaan ex vivo groeischijf model

Onderzoeksopzet

In deze observationele studie willen we groeischijf weefsel verzamelen van patiënten met een grote lengte die een PE operatie ondergaan. Groeischijf weefsel zal door de chirurg worden verzameld (en niet weggegooid) tijdens de operatie in specifieke containers met een studienummer. Binnen 4 uur na afname worden de containers overgebracht naar de afdeling Biomedical Data Sciences, sectie Molecular Epidemiology. Hier worden de biomaterialen verder verwerkt en opgeslagen volgens een eerder vastgesteld protocol. Het biomateriaal zal worden gebruikt om de hoofddoelstellingen van het onderzoek te beantwoorden, zoals hierboven beschreven. Indien toekomstige (nieuwe) onderzoeksvragen over het verzamelde materiaal ontstaan, zal een wijziging van dit protocol opnieuw ter goedkeuring aan deze CME worden voorgelegd.

Ons voorstel is om het protocol onder te verdelen in twee fasen. De eerste fase bestrijkt 10 patiënten, die sequentieel geïnccludeerd zullen worden om na te gaan of ons in vitro onderzoeksmodel voldoende bruikbaar is (feasibility). Indien wij in de meerderheid van deze eerste 10 patiënten, in staat zijn om bruikbaar chondrocyten weefsel in vitro te verkrijgen, dan gaan wij automatisch door naar fase 2 van deze studie, waarbij wij de komende jaren de patiënten inclusie zullen laten doorlopen tot een totaal patientenaantal van 100.

Inschatting van belasting en risico

Percutane epiphysiodese (PE) wordt in het algemeen beschouwd als een routine orthopedische ingreep met een laag risico op complicaties. Het risico op additionele postoperatieve complicaties als gevolg van deelname aan deze studie wordt als extreem laag ingeschat omdat er geen additionele chirurgische technieken hoeven te worden gebruikt: het kaliber van de biopsienaald (8 Gauge) is kleiner of vergelijkbaar met het kaliber van de andere boren en curettes die tijdens dezelfde ingreep gebruikt worden. Het traject van de biopsienaald is identiek aan het traject dat wordt gebruikt voor het boorgat tijdens de standaard epiphysiodese operatie. Van orthopedische biopsie is bewezen dat dit een veilige techniek is, wanneer deze uitgevoerd wordt door een ervaren orthopedisch chirurg.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

Mannelijke of vrouwelijke pediatrische patiënten (<18 jaar oud) met idiopathische of familiale grote lengte met een voorspelde volwassen lengte >205 cm (jongens) of >185 cm (meisjes), en / of tekenen van een syndromale aandoening die gepaard gaat met grote lengte.

Mannelijke of vrouwelijke pediatrische patiënten die epifysiodese ondergaan vanwege idiopathische of post-traumatische ledemaatlengteverschillen of

transgenderpatiënten (mannelijk naar vrouwelijk) die een voorspelde volwassen lengte hebben in het normale mannelijke bereik, maar ervoor kiezen om epifysiodese te ondergaan om een grote lengte als vrouw te voorkomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene of specifieke contra-indicaties voor epifysiodese
Onvermogen om het Nederlandse patiënten informatie formulier (PIF) te kunnen lezen en/of verbaal goed te kunnen uitleggen dat de verstrekte studie informatie in voldoende mate begrepen is.

Onderzoekopzet

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	23-10-2020
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	NL71533.058.19