

De Biliaire Bicarbonaat Paraplu in Fibroserende Cholangiopathieën

Gepubliceerd: 23-06-2020 Laatste bijgewerkt: 15-02-2025

Primair doel: Onderzoeken of de structuur, compositie en/of barrière functie van de biliaire bicarbonaat paraplu intrinsiek afwijkend is in cholangioiden en lever biopsieën van fibroserende cholangiopathie proefpersonen vergeleken met niet-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De Bicarbonaat Paraplu

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

(1) cholestatische leverziekten (2) fibroserende cholangiopathieën

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: PSC Partners Grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bicarbonaat, Cholangiopathieën, Fibroserende, Paraplu

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Onderzoeken van de structuur, compositie en/of barrière functie van de biliaire bicarbonaat paraplu in cholangioiden en lever biopsieën van fibroserende cholangiopathie proefpersenen vergeleken met niet-fibroserende cholangiopathie patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

1. De effecten van potentieel therapeutische agentia vergelijken zoals UDCA conjugaten, norUDCA, FXR agonisten en fibraten op de structuur, compositie en barrière functie van de biliaire bicarbonaat paraplu om cholangioids te beschermen tegen de schadelijke effecten van toxische galzuren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cholestatische leverziekten zijn verantwoordelijk voor 10% van de levertransplantaties. Helaas zijn de etiologie en pathofysiologie van fibroserende cholangiopathieën zoals primair scleroserende cholangitis, primair biliaire cholangitis en IgG4-gerelateerde hepatobiliaire ziekte onbekend. Recentelijk hebben we echter de hypothese van de 'biliale bicarbonaat paraplu' geïntroduceerd. Deze hypothese stelt dat cholangiocyten een beschermende alkalische omgeving creëren door bicarbonaat uit te scheiden, en dat deze biliale bicarbonaat paraplu gestabiliseerd wordt door een apicale cholangiocyten glycocalyx. Deze glycocalyx is een 20-40nm dikke membraan gebonden barrière die bestaat uit glycoproteïnen die (1) mogelijk een hindernis kunnen vormen voor gesecreteerd bicarbonaat en (2) galzuren kunnen wegstoten van de cholangiocyten membraan. De resulterende apicale omgeving die gecreëerd is door bicarbonaat secretie en retentie in de glycocalyx kan daarmee toxische glycine-geconjugeerde galzuren in hun gedeprotoneerde, polaire en membraan impermeable staat houden. We speculeerden dat afwijkingen in de bicarbonaat secretiemechanisme of verstoring van de stabiliserende glycocalyx zouden resulteren in protonatie van de glycine geconjugeerde galzuren, waardoor deze apolair worden en door de celmembraan kunnen diffunderen en daarmee tot schade

in de cholangiocyten kunnen leiden waardoor fibroserende cholangiopathieën kunnen ontstaan.

We zijn in staat geweest om onze hypothese deels in vitro te kunnen verifiëren en hebben uit onze bevindingen geconcludeerd tot defecten in de biliaire bicarbonaat paraplu een kritieke rol kunnen spelen in de ontwikkeling van fibroserende cholangiopathieën. We hebben laten zien dat afwijkingen in bicarbonaat secretie en degradatie van de glycocalyx leiden tot meer galzuur permeatie en cholangiocyten schade, iets wat bevestigd is door andere onderzoekers. Wetende dat disruptie van de biliaire bicarbonaat paraplu cholangiocyten kwetsbaar maakt voor galzuur permeatie en daarmee cholangiocyten schade, roept de volgende belangrijke vragen op:

- (1) is de structuur, compositie en barrière functie van de biliaire bicarbonaat paraplu afwijkend in fibroserende cholangiopathie patiënten?
- (2) is het mogelijk de biliaire bicarbonaat paraplu te stabiliseren en daarmee galzuur permeatie en cholangiocyten schade te voorkomen, waarmee mogelijk nieuwe therapeutische aangrijpingspunten geïdentificeerd kunnen worden?

Gebaseerd op ons voorgaande werk hebben we twee hypothesen opgesteld:

- (1) de biliaire bicarbonaat paraplu is afwijkend op een structureel, compositie en functioneel niveau in fibroserende cholangiopathieën, waarmee het zijn beschermde barrière functie verliest tegen toxische galzuren, en dus een belangrijke rol speelt in de pathogenese van fibroserende cholangiopathieën.
- (2) de biliaire bicarbonaat paraplu kan gestabiliseerd worden door farmacologische interventies, waarmee galzuur permeatie en geassocieerde cholangiocyten schade voorkomen kan worden.

Alhoewel voorgaande experimenten onze hypothesen ondersteunen, is deze kennis verkregen in cel modellen die tegenwoordig ouderwets/inferieur zijn. Het was met deze cel modellen niet mogelijk om cholangiocyten van fibroserende cholangiopathie patiënten te kweken. Recentelijk zijn er technieken ontwikkeld die juist dit mogelijk maken, waarbij stamcellen geïsoleerd worden uit weefsel om hieruit zogenaamde cholangioiden te kweken ('galwegen in een schaalpje'). Dit biedt ons de mogelijkheid om ons begrip van fibroserende cholangiopathieën enorm uit te breiden, onze hypothesen beter te testen en mogelijk nieuwe therapeutische aangrijpingspunten te identificeren.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Onderzoeken of de structuur, compositie en/of barrière functie van de biliaire bicarbonaat paraplu intrinsiek afwijkend is in cholangioiden en lever biopsieën van fibroserende cholangiopathie proefpersonen vergeleken met niet-fibroserende cholangiopathie patiënten, en of deze afwijkingen leiden tot verhoogde galzuur permeatie en cholangiocyten schade.

Secundair doel:

De effecten van potentieel therapeutische agentia vergelijken zoals UDCA conjugaten, norUDCA, FXR agonisten en fibraten op de structuur, compositie en barrière functie van de biliaire bicarbonaat paraplu om cholangioids te beschermen tegen de schadelijke effecten van toxische galzuren.

Onderzoeksopzet

Ten eerste zullen mogelijke proefpersonen benaderd worden door hun behandelend arts of zij interesse hebben om deel te nemen aan de studie, en of zij akkoord gaan dat de arts-onderzoeker contact met hen opneemt en in hun klinisch dossier kijkt of zij in aanmerking komen voor de studie. De arts-onderzoeker zal deze proefpersonen vervolgens screenen voor in- en exclusie criteria.

Ten tweede, informed consent zal worden afgenomen bij proefpersonen die in aanmerking komen.

Ten derde, indien informed consent is verleend zullen proefpersonen hun reeds geplande procedures ondergaan.

Ten vierde, lichaamsmateriaal zal gedurende deze procedures worden afgenomen

Ten vijfde, lichaamsmateriaal zal worden gebruikt voor laboratorium studies. Leverbiopsieën zullen gebruikt worden voor transmissie electron microscopie en confocale microscopie. Lichaamsmateriaal verworven bij ERCP, PTC, Whipple procedures en lever resecties zal worden gebruikt om stam cellen te isoleren om hieruit cholangioids te maken. Bloed en duodenum vocht zal worden gebruikt om experimentele resultaten te correleren aan klinische gegevens.

Controle groep: proefpersonen die dezelfde interventies ondergaan, omdat we toegang nodig hebben tot hetzelfde lichaamsmateriaal. De diagnoses voor de controle groep zijn zo uitgekozen omdat we bij deze diagnoses geen afwijkingen in de bicarbonaat paraplu verwachten.

Duur: proefpersonen zullen geïnccludeerd worden over een tijdsperiode van 4 jaar. Voor verlengd gebruik en opslag van lichaamsmateriaal zal een biobank aanvraag worden ingediend.

Setting: collectie van lichaamsmateriaal zal plaatsvinden in het Amsterdam UMC. Lichaamsmateriaal zal worden verwerkt en experimenten zullen worden uitgevoerd in het Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research. Proefpersonen zullen worden vervolgd door hun behandelend arts.

Inschatting van belasting en risico

Alle proefpersonen moeten door het proces van informed consent gaan (sommige proefpersonen extra t.a.v. galaspiratie gedurende ERCP) andere voor het gebruik van hun lichaamsmateriaal voor gebruik in wetenschappelijk onderzoek en toegang

tot hun klinische data.

Risico's: gebaseerd op de literatuur zijn wij van mening dat er geen additionele risico's zijn ten gevolge van gal en duodenum vocht aspiratie gedurende ERCP. Alhoewel gal en duodenum vocht aspiratie tijdens ERCP geen standaard procedure is, wordt het gebruikt voor diagnostische doeleinden en is het een relatief snelle en simpele procedure. In het c1 protocol sectie 13 word de literatuur ten aanzien van de risico's uitgebreid besproken. Bloedafname brengt zoals bekend minimale extra risico's met zich mee.

Voordelen: geen directe voordelen voor deelnemende proefpersonen. De rechtvaardiging voor de voorgestelde studie is dat we indirecte lange termijn voordelen verwachten voor de hele groep fibroserende cholangiopathie patiënten, dit doorat we in staat zullen zijn de etiologie en pathogenese van fibroserende cholangiopathieen beter te kunnen begrijpen. Dit zal zich hopelijk vertalen in het identificeren van therapeutische targets in fibroserende cholangiopathieen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam Zuidoost 1100 DD
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam Zuidoost 1100 DD
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)

* 18 jaar of ouder

* reeds ingepland voor een van de volgende electieve procedures: endoscopische retrograde cholangiopancreatographie, percutane transhepatische cholangiographie met drainage of de galwegen, lever biopsie, segmentale lever resectie, Whipple procedure, pylorus sparende pancreasduodenectomie

* Gediagnosticeerd met een van de volgende aandoeningen: primair scleroserende cholangitis, primair biliaire cholangitis, IgG4-gerelateerde ziekte, pancreatitis, lever metastasis van primair coloncarcinoma, choledocholithiasis, lever adenoom, verdenking pancreas tumor

* in staat informed consent te verlenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangerschap

Klinisch onstabiele patiënten (als zodanig beoordeeld door behandelend arts)

Patiënten opgenomen op de intensive care

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-11-2021
Aantal proefpersonen:	450
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.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	NL72888.018.20