

Multilevel onderzoek met cel modellen verkregen uit huid biopten van patiënten met FTD.

Gepubliceerd: 14-04-2023 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Het overkoepelende doel is om moleculaire subtypes van FTD beter te definiëren en het identificeren van aangrijpingspunten om de ziekte te stoppen. Hierbij zijn de volgende subdoelen: 1). Verzamelen van klinische, pathologische en biochemische data...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54408

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CTG-PoC

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

frontotemporale dementie, gedragsdementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, TKI, Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Frontotemporale dementie, multi-omics, stamcellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Van de FTD patienten iPSCs maken voor proteomics en cellomics studies. Met proteomics kunnen we een eiwit profiel voor genetische en sporadische cases maken. Met cellomics kunnen we de effecten van eiwitregulatie in FTD onderzocht worden.

Secundaire uitkomstmaten

Genetische testen voor bekende genen die FTD veroorzaken kan de sporadische achtergrond van deze patienten bevestigen. Indien er een mutatie wordt gevonden waar een behandeling mogelijk is, en de patient heeft toestemming geven om geïnformeerd te worden, zal de patient worden benaderd. De neuropathologische rapporten van de Nederlands Hersenbank kan ons helpen de sporadische cases in subcategorieën te plaatsen, en andere pathologische confounders uit te sluiten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Frontotemporale dementie (FTD) is een ingrijpende hersenziekte die het gedrag en persoonlijkheid aantast en uiteindelijk leidt tot de dood. Omdat patiënten met FTD doorgaans een gebrek aan ziekte-inzicht hebben, zijn het vooral hun naasten, waaronder hun vaak nog jonge kinderen, die eronder lijden. Er zijn op dit moment geen middelen om FTD tegen te gaan of te voorkomen. Het vinden van een oplossing voor FTD in de vorm van medicijnen wordt om verschillende redenen bemoeilijkt, met als belangrijkste de heterogeniteit van de aandoening. FTD is in 20% van de gevallen erfelijk, en wordt veroorzaakt door mutaties in de genen MAPT, GRN, of C9orf72. De overige 80% van de gevallen (niet-erfelijke, ofwel sporadische FTD) lijkt te berusten op een samenspel van nog onbekende

genetische- en omgevingsfactoren. FTD is grofweg in te delen in drie hoofdgroepen, genoemd naar microscopisch zichtbare eiwitklontjes tau (TAU), Fused in sarcoma (FUS) en TDP43, die ieder weer onder te verdelen zijn in subgroepen. Het is dus aannemelijk dat er tegen FTD niet één maar meerdere soorten behandelingen moeten worden ontwikkeld, afhankelijk van het specifieke ziekteproces.

Door vanuit huidbiopt gekweekte stamcellen van elk van deze verschillende FTD patiënten te bestuderen en te integreren met zowel klinische, pathologische en moleculaire/cellulaire informatie van de patient, kunnen moleculaire profielen worden geïdentificeerd en uiteindelijk ook nieuwe aangrijppunten voor eventuele gepersonaliseerde therapieën worden gevonden.

Doel van het onderzoek

Het overkoepelende doel is om moleculaire subtypes van FTD beter te definiëren en het identificeren van aangrijpingspunten om de ziekte te stoppen.

Hierbij zij de volgende subdoelen:

- 1). Verzamelen van klinische, pathologische en biochemische data van FTD patiënten
- 2). Het identificeren en valideren van huid biomarkers van FTD patiënten
- 3). Het herprogrammeren van fibroblasten, opgekweekt uit huidbiopten, in iPSCs om zo neuronen te genereren die kunnen worden gebruikt voor FTD onderzoek
- 4). Het identificeren van moleculaire (proteomics) en cellulaire (cellomics) profielen van post mortem brein weefsel en de iPSC van eenzelfde FTD patient, om zo nieuwe aangrijppunten te vinden voor personalized drug therapy.

Onderzoeksopzet

In dit onderzoek, zullen huidbiopten worden verzameld ten tijde van hersenobductie van patiënten met FTD bij de Nederlandse Hersenbank. Parallel hieraan, zullen wij prospectief huidbiopten verzamelen van FTD patiënten met een sporadische niet-genetische achtergrond die zich hebben geregistreerd bij de Nederlandse Hersenbank om na overlijden zijn of haar hersenen te doneren aan de wetenschap, en donoren met een genetische vorm van FTD. Van deze huidbiopten zullen stamcellen (iPSC) gegenereerd worden die vervolgens tot neuronen worden gegenereerd. Door het gebruiken van geavanceerde -omic technieken, kunnen wij moleculaire profielen definiëren van zowel de neuronen als van het breinweefsel van een donor.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemende proefpersonen zullen een huidbiopt van 3 mm doneren aan de wetenschap. Eventuele risico's die gepaard gaan met het afnemen van een huidbiopt zijn; bloedingen, infectie en een minimale kans op littekenvorming. De patiënt zal een lokaal anestheticum aangeboden krijgen om de pijn en

discomfort te verlichten. Om de risico op deze eventuele complicaties te verminderen, zal er alvorens het biopt wordt afgenomen, nagegaan worden of er bij de patiënt sprake is van het gebruik van medicatie die de kans op een nabloeding kan vergroten, of er in de voorgeschiedenis aanwijzingen zijn dat er kans is op een verhoogde kans op bloeding dan wel infectie. De kans op infectie wordt verminderd door het biopt afname geheel volgens gestandaardiseerd protocol af te nemen. Het biopt zal enkel door een hiertoe bevoegd arts of verpleegkundige worden afgenomen. Om eventuele littekenvorming te voorkomen, wordt het biopt enkel afgenomen op een plek waar de huid strak gespannen kan worden (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728909/>).

Het biopt kan enkel worden afgenomen bij FTD patiënten en is daarom "group related". De uitkomsten van dit onderzoek zijn uiteindelijk voordelig voor alle FTD patiënten van alle subgroepen. In dit onderzoek zullen ook sporadische FTD patiënten worden geïnccludeerd, een subgroep die heden vaak onder gerepresenteerd is in FTD onderzoek.

De registratie bij de Nederlandse Hersenbank is een eigen separate beslissing, echter wel een vereiste om mee te doen aan dit onderzoek indien er geen genetische mutatie bekend is. Voor donoren met een genetische variant van FTD is dit niet noodzakelijk.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

De onderzoekspopulatie waarbij de huidbiopten zullen worden afgenomen zijn:

- patiënten gediagnosticeerd met niet-genetisch FTD, of indien de diagnose FTD elders is gesteld, is gesteld/bevestigd door een arts werkzaam in het Alzheimercentrum Amsterdam. Patiënten moeten zich tevens hebben ingeschreven als hersendonor na overlijden voor de Nederlandse Hersenbank.
- patiënten met genetische FTD

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- contra indicaties aanwezig voor het afnemen van een huidbiopt (reden voor nabloeding, hoog risico infectie)
- patiënten waarbij alzheimer co-pathologie niet kan worden uitgesloten.

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2023
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NL74596.029.20