

Een cell-based platform dat de rol van microtubuli onderzoekt in hartcellen van kinderen met erfelijke hartritmestoornissen en dat de effectiviteit van medicamenteuze behandeling verbetert.

Gepubliceerd: 09-07-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De primaire doelen van het onderzoek zijn: 1. om de rol van het microtubuli netwerk te onderzoeken in elektrische geleiding, eiwit lokalisatie en - functie in gekweekte cardiomyocyten van kinderen met BrS, levensbedreigende kamerritmestoornissen en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54599

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CELLRHYTHMIC STUDIE

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

hartritmestoonis en plotselinge hartstilstand

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kindercardiologie

Overige ondersteuning: MRACE subsidie van het ErasmusMC en Subsidie van de Vrienden van het Sophia (geworven bij bedrijven en stichtingen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erfelijke hartritmestoornissen, Kinderen, Microtubuli, Plotse hartdood

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De volgende primaire onderzoeksvariabelen worden onderzocht in het laboratorium op gekweekte cardiomyocyten verkregen uit bloedcellen van patiënten. We meten spontane cellulaire contracties, elektrische geleiding en calcium oscillaties in gekweekte cardiomyocyten. Met behulp van fluorescentie microscopie wordt het effect van de dynamiek van microtubuli op de elektrische geleiding, de lokalisatie van belangrijke eiwitten en de eiwit onderlinge interacties in de intercalated disk onderzocht. We testen de effectiviteit van nieuwe medicatie op celniveau door dezelfde metingen te verrichten. We verrichten T2C metingen, RNA sequencing en een gemodificeerde vorm van RNA sequencing genaamd Ribo-Seq. Deze metingen hebben als doel om de transcriptiefactor afhankelijke regulatie van SCN5A expressie te onderzoeken, alsmede het algemene moleculaire mechanisme van de functie van SCN5A en de moleculaire consequenties van dysfunctioneren van SCN5A. De data van de gekweekte cardiomyocyten worden gecorreleerd aan het klinische fenotype van de proefpersonen dat gemeten wordt aan de hand van het ECG, 24-hours 12-afleidingen holter ECG, ECG tijdens inspanningstest, ECG tijdens koorts of ECG tijdens Ajmaline test, Signal Averaged ECG and

echocardiography. Vanwege het exploratieve karakter van het moleculaire laboratorium onderzoek, kunnen eindpunten in bepaalde parameters niet gegeven worden (statistisch advies door Prof. Dr. Ir. H. Boersma, hoogleraar epidemiologie van cardiovasculaire ziekten).

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland wordt 10% van de kindersterfte veroorzaakt door plotse hartdood. Bij ongeveer 1/3e van deze kinderen wordt dat veroorzaakt door erfelijke aritmiesyndromen, voornamelijk kanalopathiën zoals Brugada Syndroom (BrS), Long QT syndroom en Catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie. Tijdige profylactische behandeling van deze kinderen zal resulteren in minder sterfgevallen en minder morbiditeit ten gevolge van restschade na succesvolle reanimatie. Het fenotype van BrS verschilt in leeftijd van presentatie en ernst van de bijkomende ritmestoornissen tussen verschillende patiënten, zelfs als ze dezelfde (SCN5A) mutatie hebben. Daarbij komt dat bij 70 tot 80% van de BrS patiënten nog geen mutatie is geïdentificeerd. Welke factoren het fenotype voor de individuele patiënt bepalen, is onbekend. Daarnaast is er geen effectieve preventieve medicatie bekend die levensbedreigende ritmestoornissen bij patiënten met BrS voorkomt. Brugada patiënten worden meestal symptomatisch tussen de 3e en 4e decade. Echter, er worden ook steeds meer kinderen met Brugada syndroom in de literatuur beschreven, poliklinisch gezien en gedurende koorts-episoden opgenomen in het ziekenhuis. De factoren die verantwoordelijk zijn voor de expressie of non-expressie van het fenotype van BrS op de kinderleeftijd zijn onbekend. Recent is beschreven dat het microtubuli cytoskelet essentieel is voor de elektrische geleiding in het hart en een belangrijke rol speelt in het fine-tunen van de functie, transport, lokalisatie en turnover van eiwitten die gemuteerd zijn bij BrS. Onze hypothese is dat het vergroten van de stabiliteit van de microtubuli leidt tot een grotere stabiliteit van de cardiale geleiding en het hartritme bij patiënten met BrS. Dit inzicht opent deuren naar nieuwe aangrijpingspunten voor de behandeling van ritmestoornissen. Een platform gebaseerd op gekweekte hartcellen (cell based platform) waarin de effectiviteit van nieuwe medicatie op celniveau getest kan worden, biedt mogelijkheden om op maat gemaakte behandelingen voor specifieke fenotypes van erfelijke ritmestoornissen te

ontwikkelen. Dit cell based platform kan uitgebreid worden als model voor andere typen erfelijke aritmiesyndromen bij kinderen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen van het onderzoek zijn:

1. om de rol van het microtubuli netwerk te onderzoeken in elektrische geleiding, eiwit lokalisatie en - functie in gekweekte cardiomyocyten van kinderen met BrS, levensbedreigende kamerritmestoornissen en controles.
2. Het testen van de effectiviteit van nieuwe medicatie (die potentieel effectief is in de preventie van ritmestoornissen bij kinderen met BrS), op de elektrische en moleculaire eigenschappen van gekweekte cardiomyocyten verkregen van kinderen met BrS en kinderen die succesvol gereanimeerd werden op basis van een levensbedreigende ventriculaire ritmestoornis.
3. Het ontwikkelen van een model dat helpt te voorspellen welke kinderen met een risico op Brugada syndroom ook een Brugada syndroom fenotype ontwikkelen en op welk moment in het leven zich dit ontwikkelt.

Onderzoeksopzet

Observationeel, niet-interventioneel, niet therapeutisch patiëntgebonden onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Het risico en de belasting van het onderzoek zijn geassocieerd met een eenmalige venapunctie waarbij 10 ml bloed afgenomen wordt. Deze venapunctie is pijnlijk voor het kind en kan een lokaal, tijdelijk een hematoom veroorzaken.

We streven ernaar om alle onderzoeken noodzakelijk voor huidig onderzoeksproject te plannen tijdens een reguliere policonrole. Gewoonlijk wordt tijdens een policonrole bij deze patiënten populatie geen bloedafname gedaan en deze wordt daarom beschouwd als een studiegerelateerde (invasieve) procedure. De andere onderzoeken zijn niet invasief en worden, op het signal averaged ECG na, standaard verricht tijdens reguliere follow up van deze patiënten groep. Voor de gezonde controlegroep geldt dat de belasting bestaat uit de (non-invasieve) onderzoeken, omdat voor hen geen reguliere controle bij een kindercardioloog geïndiceerd is. Als controle groep worden kinderen gevraagd die gepland staan voor een chirurgische ingreep in het keel-neus-oor (KNO) gebied. De bloedafname wordt verricht tijdens de algehele narcose voor de chirurgische KNO ingreep, om de belasting van pijn ten gevolge van de venapunctie te minimaliseren. De andere onderzoeken in het kader van deze studie worden gecombineerd op een dag dat het kind andere noodzakelijke onderzoeken moet ondergaan in voorbereiding op de geplande chirurgische KNO ingreep. Geen enkele patiënt heeft direct voordeel van deelname aan het onderzoek. Groepsgebondenheid: deze studie kan alleen bij kinderen worden verricht omdat we expliciet op zoek zijn naar specifieke factoren die juist een

fenotype van BrS of levensbedreigende ritmestoornissen geven op de kinderleeftijd. We verwachten op moleculair niveau veranderingen te vinden die verantwoordelijk zijn voor een BrS fenotype of juist beschermen tegen dit fenotype op de kinderleeftijd. Daarbij komt dat het klinische fenotype bij volwassen BrS patiënten mede beïnvloed wordt door myocardveranderingen veroorzaakt door ouderdom en/of coronairlijden. De veranderingen die hierdoor ontstaan hebben effect op de cardiale geleiding en functie. Deze aan ouderdom gerelateerde veranderingen zouden het klinisch fenotype beïnvloeden als we volwassen patiënten zouden onderzoeken. Tenslotte willen we een platform genereren om nieuwe medicatie op celniveau te testen die uiteindelijk effectief is om het kinder-fenotype van BrS en levensbedreigende hartritmestoornissen te behandelen. Omdat gekweekte cardiomyocyten verkregen uit erfelijk materiaal van het kind, zowel het klinische als het cellulaire fenotype het beste benaderen, vormen zij het beste model om de effectiviteit van medicatie in de preventie van levensbedreigende hartritmestoornissen bij het kind te voorspellen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Wytemaweg 80
Rotterdam 3055 CN
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Wytemaweg 80
Rotterdam 3055 CN
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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd ≥ 0.5 and < 18 years

Patienten:

- bewezen SCN5A mutatie met Brugada syndroom fenotype
 - of bewezen SCN5A mutatie zonder Brugada syndroom fenotype
 - of Brugada syndroom fenotype, zonder genetische mutatie in de huidig bekende aritmiegenen
 - of succesvolle reanimatie bij ventriculaire ritmestoornis, zonder genetische mutatie in de huidig bekende aritmiegenen.
- Controles:
- fenotypisch cardiaal gezonde personen met negatieve familie-anamnese voor (niet coronair gerelateerde) plotse hartdood onder de leeftijd van 45 jaar, erfelijke aritmiesyndromen, pacemakers of ICD's en hartfalen.
 - Gepland voor electieve ingreep in het KNO gebied
 - Zelfde leeftijdsrange als patienten populatie
 - Zelfde gender verdeling als patienten populatie als de casus

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Indien personen in de patienten en/of controle populatie

- geen consent geven voor bloedafname
- andere afwijkingen hebben op het gebied van de cardiale anatomie, geleiding of functie
- andere bekende genetische afwijkingen bestaan naast de hierboven beschreven mutaties in de inclusiecriteria

Naast bovenstaande exclusiecriteria, worden controle personen ook geexcludeerd als zij een positieve familieanamnese hebben voor potentieel erfelijke hartziekten, gedefinieerd als een positieve familieanamnese voor plotse hartdood < 45 jaar (uitzondering plotse hartdood van bewezen coronaire origine), erfelijke aritmiesyndromen (bv BrS, CPVT, idiopatisch ventrikel fibrilleren en korte QT syndroom), pacemaker of ICD implantatie, of hartfalen bij 1e of 2e graads familieleden.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2018
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-04-2020
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	NL62724.078.18