

De oorzaken van longziekten bij kinderen: de basis voor genetische, cellulaire en immunologische analyses.

Gepubliceerd: 18-04-2023 Laatst bijgewerkt: 18-11-2024

Primaire doel van dit onderzoek is om ex-vivo modellen van bronchiale epitheelcellen te ontwikkelen bij kinderen. Door gebruik te maken van (1) epitheliale organoids van bronchiale of nasale epitheel cellen; en (2) bronchiale brushings; (3) nasale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56828

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het OPeRA onderzoek: oorzaken van longziekten bij kinderen

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasma's)

Synoniemen aandoening

astma, cystic fibrosis, piepende ademhaling, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kindergeneeskunde/ Kinderlongziekten en -allergologie

Overige ondersteuning: onderzoeksbudget afdeling Kinderlongziekten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bronchoscopie, kinderen, luchtwegorganoids, single-cell-sequencing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ontwikkelen van epitheliale organoid kweken bij kinderen uit endobronchiale bipten, bronchiale en nasale brushes en BAL vloeistof voor toekomstige studie naar longziekten bij kinderen.

Vergelijking van gen expressie profielen van gekweekte bronchiale en nasale epitheliale organoids (verkregen van brushings en BAL vloeistof) met bronchiale epitheelcellen uit endobronchiale bipten.

Vergelijking van gen expressie profielen van bronchiale en nasale brushings

Opzetten van een biobank van luchtwegsamples bij kinderen voor toekomstig onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longziekten komen veel voor, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Het meeste onderzoek naar longziekten wordt gedaan bij volwassenen. Echter, veel longziekten, zoals astma, COPD en cystic fibrosis hebben hun oorsprong in de kindertijd. Deze ziekten ontstaan als gevolg van de interactie tussen erfelijke aanleg en blootstellingen uit de omgeving, bij kinderen bij wie de longen en het immuunsysteem nog in ontwikkeling zijn. Om deze vroege mechanismen die leiden tot ontwikkeling van longziekten te onderzoeken is het nodig onderzoek te doen bij kinderen, in plaats van bij volwassenen. Mechanistische, vaak invasieve, studies bij kinderen stuiten echter op ethische bezwaren. In het Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis verrichten we jaarlijks 100-150

flexibele bronchoscopieën bij kinderen met verschillende klinische indicaties. Deze bronchoscopieën worden verricht onder volledige narcose en meestal wordt ook een bronchoalveolaire lavage (BAL) verricht waarbij BAL vloeistof verkregen wordt voor verder onderzoek (kweek en analyse ontstekingscellen). Overgebleven BAL vloeistof wordt weggegooid. Soms worden tijdens de bronchoscopie endobronchiale bipten genomen, mn bij kinderen met ernstig astma, om te kijken naar basaal membraan dikte en ontstekingspatroon.

Bronchiale epitheel cellen zijn uitermate belangrijke cellen in het organiseren van de respons van de luchtwegen op allerlei stimuli en veel verschillende respiratoire ziekte genen komen tot expressie in bronchiale epitheelcellen. Gezien het ontstaan van vele longziekten in het vroege leven is het nodig mechanistisch onderzoek te doen juist bij jonge kinderen. Het nasaal epitheel is veel makkelijker te verkrijgen bij jonge kinderen dan bronchiaal epitheel. Daarom willen we met dit onderzoek materiaal verzamelen uit de luchtwegen van kinderen, tijdens een bronchoscopie onder narcose voor klinische redenen. Naast het materiaal uit de lagere luchtwegen willen we nasale epitheelcellen afnemen om te onderzoeken of nasaal epitheel een goed model is voor bronchiaal epitheel. Daarmee zouden we in de toekomst invasieve procedures zoals bronchoscopie kunnen vermijden.

Doel van het onderzoek

Primaire doel van dit onderzoek is om ex-vivo modellen van bronchiale epitheelcellen te ontwikkelen bij kinderen. Door gebruik te maken van (1) epitheliale organoids van bronchiale of nasale epitheel cellen; en (2) bronchiale brushings; (3) nasale brushings en (4) BAL vloeistof kunnen we epitheelcel functie bestuderen op genetisch, cellulair en immunologisch niveau.

Deze modellen zullen gevalideerd worden door vergelijking van genetische expressie van epitheelcellen van deze 3 modellen met de gouden standaard: bronchiale (single cell) gen expressie in endobronchiale bipten. Epitheelcellen van bronchiale en nasale brushes zullen vergeleken worden om te onderzoeken welke aspecten van het bronchiaal epitheel weerspiegeld worden in het nasaal epitheel en welke niet.

Een tweede primair doel is een biobank op te richten van endobronchiale bipten, bronchiale en nasale epitheelcellen en BAL vloeistof van kinderen met verschillende respiratoire aandoeningen.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele, cross-sectionele cohort studie bij kinderen met diverse respiratoire aandoeningen zoals astma en wheezing, cystic fibrosis en luchtweginfecties.

Kinderen komen in aanmerking als ze in verband met klinische redenen, tijdens

kantooruren, een bronchoscopie moeten ondergaan. We verwachten 20 kinderen per jaar te kunnen includeren gedurende 4 jaar. Totaal aantal inclusies komt hiermee op 80.

Het onderzoek zal plaatsvinden in het Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis van 1 november 2022 tot 1 november 2026.

We zullen de volgende materialen verzamelen:

- 4 endobronchiale bipten
- 3 bronchiale brushes (2 voor organoid kweek, 1 voor RNA isolatie)
- 3 nasale brushes (2 voor organoid kweek, 1 voor RNA isolatie)
- rest BAL vloeistof
- 1 bloed sample, totaal 10 ml voor perifere bloed mononucleaire cellen.

Kinderen zullen een longfunctie-onderzoek verrichten, mits niet binnen 12 weken voor of na bronchoscopie ivm klinische redenen reeds verricht.

Baseline data zullen verzameld worden uit het patiënten dossier: symptomen, blootstellingen (zoals rook, luchtverontreiniging, allergenen), behandeling en medische voorgeschiedenis.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij kinderen die om een klinische reden een bronchoscopie onder volledige narcose moeten ondergaan, waarbij een bronchoalveolaire lavage meestal standaard verricht wordt. Er is geen extra risico of belasting voor het bewaren van overvloedige BAL vloeistof.

Extra in dit onderzoek zijn de bronchusbipten (muw kinderen met ernstig astma waar bronchusbipten standaard worden afgenomen), de bronchiale en nasale brushes en de bloedafname.

Hieraan zijn de volgende risico's verbonden:

- de bronchoscopie en daarmee de narcose wordt met ongeveer 10 minuten verlengd
- endobronchiale bipten hebben een verwaarloosbaar risico. er kan een kleine bloeding optreden die altijd vanzelf stopt maar waar zn xylometazoline lokaal voor gegeven kan worden.
- de bronchiale brushes en nasale brushes geven geen extra risico
- de bloedafname kan veelal uit het infuus gehaald worden; elk kind krijgt een infuus tijdens narcose.

De voordelen van dit onderzoek zijn dat overvloedig materiaal niet weggegooid wordt en dat door de vergelijking van nasale en bronchiale epitheelcellen hopelijk een niet-invasief model (nasale model) ontwikkeld kan worden voor onderzoek naar respiratoire aandoeningen bij kinderen.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CN
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)

kinderen (1-18 jaar) die ivm een klinische indicatie een bronchoscope ondergaan tijdens kantooruren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. kinderen die een bronchoscope moeten ondergaan ivm verdenking op een

- infectie bij een kwaadaardige ziekte
2. kinderen die een longtransplantatie hebben ondergaan
 3. kinderen die tijdens de bronchoscopie instabiel zijn en waarbij naar de mening van de anesthesist of kinderlongarts verlenging van de ingreep/ anesthesie een verhoogd risico met zich meebrengt.
 4. kinderen die opgenomen zijn op de intensive care
 5. kinderen die een spoed bronchoscopie nodig hebben

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-10-2024
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2024
Soort:	Amendement

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	NL81615.078.22