

Van fibroblasten tot stamcellen tot motorneuronen in amyotrofische laterale sclerose en gerelateerde motorneuron aandoeningen

Gepubliceerd: 18-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van dit onderzoek is tweeledig:(i) een ziektemodel ontwikkelen met behulp van stamcellen, waarmee onderzoek kan worden gedaan naar de etiologie van ALS en toekomstige therapeutische mogelijkheden op zullen worden getest(ii) het genetisch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37675

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Stamcellen in amyotrofische laterale sclerose

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

aandoening motorische neuronen, Amyotrofische Laterale Sclerose (ALS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Vici toekenning Prof. dr. L.H. van den Berg,ZONMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, amyotrofische laterale sclerose, iPS, stamcel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Een beter begrip van de pathogenese van ALS is van essentieel belang om in de toekomst een effectieve behandeling te kunnen ontwikkelen voor patiënten. Met het creëren van geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPS-cellen) uit fibroblasten willen wij cellijnen maken om hiermee tot een "disease model" te komen waarmee verder onderzoek naar de pathogenese van ALS kan worden verricht.

Op moleculair niveau zal er worden gekeken naar waarden van mRNA en de vergelijking tussen gezonde en mutante cellijnen. De productie van (mutante) eiwit zal worden gekwantificeerd, en vervolgens worden gemanipuleerd door middel van genetische modificatie van de mutante cellijnen. Lokalisatie en eventuele mislokalisatie van eiwit zal doormiddel van immunofluorescentie microscopie kunnen worden beoordeeld.

Survival zal worden vergeleken tussen motor neuronen afkomstig van gezonde controle cellijnen en patiënten cellijnen. Na transfectie met een immunofluorscentiemarker (bv HB9-GFP) kan door middel van longitudinale immunofluorescentie survival worden gekwantificeerd.

Functioneel onderzoek van motor neuronen zal worden gedaan door middel van elektrofysiologisch onderzoek, waarbij opnieuw gezonde motor neuronen en motor neuronen afkomstig van patiënten cellijnen zullen worden vergeleken.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een invaliderende en fataal verlopende aandoening met progressieve degeneratie van motor neuronen in hersenen en het ruggenmerg. Er bestaat geen genezende behandeling en de mediane overleving is 3 jaar.

Er bestaan geen definitieve diagnostische testen voor ALS en andere aandoeningen kunnen een klinisch beloop hebben gelijkend op ALS. De diagnostische vertraging is in de regel meer dan een jaar en verkeerde diagnosestelling komt vaak voor. In ongeveer 10% van de patiënten komt ALS in de familie voor. Familiaire ALS is klinisch en pathologisch niet te onderscheiden van sporadische ALS. De pathogenese van ALS is onbekend, echter steeds meer overtuigend bewijs wijst erop dat meerdere moleculaire cascades betrokken zijn.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is tweeledig:

- (i) een ziektemodel ontwikkelen met behulp van stamcellen, waarmee onderzoek kan worden gedaan naar de etiologie van ALS en toekomstige therapeutische mogelijkheden op zullen worden getest
- (ii) het genetisch manipuleren van stamcellen om mutaties te corrigeren of induceren

Onderzoeksopzet

Met dit onderzoek zouden wij graag fibroblasten, verkregen van patiënten en gezonde vrijwilligers, willen gebruiken voor stamcel onderzoek. Door samen met Prof. dr. N. Geijsen vanuit deze fibroblasten pluripotente stamcellen (iPS-cellen) te ontwikkelen willen wij een "disease model" ontwikkelen. Deze iPS-cellen kunnen dan vervolgens gedifferentieerd worden in motorneuronen waarop verdere analyses met betrekking tot genetische achtergrond, morfologie en functionele eigenschappen kunnen worden verricht. Ook zal er genetische manipulatie van de cellen plaatsvinden om mutaties te corrigeren of induceren. Dit onderzoek zal uiteindelijk leiden tot een beter begrip van de pathogenese van ALS en zo tot een mogelijke therapie voor patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Risico's aan dit onderzoek zijn de risico's verbonden aan de huidbiopt. Huidbiopt is een veilige, frequent uitgevoerde handeling met zeer weinig

complicaties en de tijdsbelasting voor de proefpersonen is gering.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

Voor gezonde controles:

- Zonder neurologische aandoening of een op ALS lijkende aandoening

- Leeftijd > 18 jaar; Voor patiënten:

- Diagnose ALS bevestigd of een aandoening lijkend op ALS

- Leeftijd > 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor gezonde controles:

- Neurologische aandoening of een op ALS lijkende aandoening
- Leeftijd < 18 jaar; Voor patiënten:
- Diagnose onbekend
- Leeftijd < 18 jaar

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-10-2012
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NL39918.041.12