

Verschillen in beenmergcellen en beenmergcel functie bij mensen met en zonder eindstadium nierfalen

Gepubliceerd: 17-10-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

1. Het kwantificeren en karakteriseren van uit beenmerg afkomstige voorlopercellen in patiënten met CKD en deze vergelijken met gezonde controles. 2. Strategieën ontwikkelen om deze beenmergcel dysfunctie ex vivo te verbeteren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41569

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Beenmerg dysfunctie in CKD

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

chronische nierfalen, chronische nierschade

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: NWO: Vidi grant Marianne Verhaar

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beenmerg, dysfunctie, endotheliale progenitorcellen, nierfalen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Kwantificatie en karakterisatie van BM stam- en progenitorcellen

De CD34, CD31, KDR, CD133, CD45, CD184, CD140b, CD14 en CD26 positieve cellen in beenmerg en bloed zullen met behulp van flow cytometry worden getypeerd, ten einde de verschillende haematopoietische en EPC-gerelateerde celtypen te karakteriseren en te kwantificeren.

De migratiecapaciteit van BM-MNC richting een gradiënt van angiogene factoren (VEGF en SDF-1a) en het in vitro vermogen te differentiëren richting EPC zal worden bestudeerd. Daarnaast zullen de proliferatieve, adherentie, en angiogene vermogen van de BM-cellen worden onderzocht. Humane MSC zullen gekweekt worden volgens het protocol dat binnen onze Gen & Celtherapie faciliteit wordt gebruikt voor klinische studies. Verschillen in genexpressieprofielen en secretie van angiogene factoren van BM-cellen, EPC, SPC en MSC van CKD-patiënten en gezonde controles zullen geanalyseerd worden.

2. Functiebepalingen van BM stam- en progenitorcellen

De capaciteit van BM cellen om neovascularisatie te bevorderen zal worden bestudeerd in een hind limb ischemia diermodel, waarbij verschillen tussen

CKD-patiënten en gezonde controles bestudeerd zullen worden.

3. Laboratoriumbepalingen

Laboratoriumbepalingen zullen plaatsvinden, zoals vastgelegd in het transplantatieprotocol. Tevens zullen we humorale factoren die betrokken zijn bij de mobilisatie van progenitorcellen en markers voor endotheeldysfunctie/-activatie, inflammatie en oxidatieve stress (o.a. IL1b, IL2, IL6, SDF, VEGF etc.) bepalen.

4. BM biopten

Beenmergbiopten zullen worden afgenomen voor histologische analyse van de samenstelling van het beenmerg en de microscopische structuur van het beenmerg.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch nierfalen (CKD) is wereldwijd een toenemend probleem, dat effect heeft op meer dan 10% van de populatie, met name door een toename in diabetes, hypertensie en obesitas. CKD leidt uiteindelijk tot eindstadium nierfalen (ESRD) en wordt geassocieerd met een toename in cardiovasculaire risico's en heeft ook een grote economische impact. Daarom heeft het vertragen van de progressie van nierfalen een hoge prioriteit.

Een van de kenmerken van CKD is dat een verminderde regeneratieve capaciteit in het nier- en vaatweefsel ontstaat. In 1997 heeft Asahara et al. de endotheliale

progenitor cel (EPC) beschreven. Dit celtype is afkomstig uit het beenmerg en terug te vinden in de circulatie bij volwassenen. Deze EPCs hebben de capaciteit om zich te begeven naar plaatsen waar neovascularisatie nodig is en ze kunnen in situ differentieëren tot endotheelcellen. We hebben in het verleden aangetoond dat EPCs afkomstig uit het beenmerg ook bijdragen aan regeneratie van gespecialiseerde microvasculaire structuur van glomeruli. Deze observaties hebben geleid tot een grote interesse in het toepassen van beenmergceltherapie voor het behandelen van cardiovasculaire en renale ziekten.

Beenmergcel therapie in cardiovasculaire en renale ziekten.

In de afgelopen jaren zijn veel studies uitgevoerd om de therapeutische effectiviteit van beenmergcellen te testen in modellen van zowel hart- als onderbeenischemie. Twee recente meta-analyses van klinische trials die zijn uitgevoerd in ischemische hartziekten hebben bevestigd dat beenmergcellen als veilige en bruikbare therapie gebruikt kunnen worden. Deze studies lieten milde maar wel significante en klinisch relevante effecten zien op zowel hartfunctie als hartremodeling. Klinische trials met een relatief laag patiëntenaantal met onderbeenischemie suggereren eveneens dat er een verbeterde klinische uitkomst is na het toedienen van beenmergcellen.

Beenmergceltherapie heeft ook in diermodel met acuut nierfalen een gunstig effect. We hebben recentelijk aangetoond dat een eenmalige toediening van gezonde beenmergcellen al tot een reductie van de progressie van nierfalen leidt in een rattenmodel met chronisch nierfalen.

Beenmerg celdysfunctie in cardiovasculaire en renale ziekten.

Verschillende studies hebben laten zien dat circulerende beenmerg EPC aantallen waren afgenomen en dysfunctioneel in de aanwezigheid van risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen. Wij en anderen hebben deze dysfunctie van circulerende EPCs ook aangetoond in patiënten met nierfalen (pre-dialysefase), patiënten met het cardiorenaal syndroom en in patiënten met eindstadium nierfalen (aan hemodialyse of peritoneale dialyse). Ook in patiënten met chronische ischemische hartaandoeningen zijn de uit het beenmerg afkomstige cellen en de voorloper cellen functioneel aangedaan. Een kleine klinische studie die de vaatvormende (angiogene) potentie van de beenmergcellen van thorax chirurgie patiënten onderzocht, suggereerde dat in patiënten met nierfalen deze angiogene capaciteit in beenmerg cellen significant is afgenomen. We hebben recentelijk aangetoond dat therapie met gezonde beenmergcellen de progressie van nierfalen in een CKD vertraagde maar dat dit niet het geval was na toediening van beenmergcellen afkomstig uit een uremisch milieu (diermodel).

Voor het ontwerpen van autologe beenmergceltherapie moet rekening gehouden worden met de mogelijke, door ziekte veroorzaakte, beenmergcel dysfunctie, omdat dit de therapeutische potentie kan verlagen, met name in CKD patiënten. Het

doel van onze studie is om de functionele karakteristieken te onderzoeken van beenmerg voorlopercellen afkomstig van CKD patiënten (pre-emptive en dialyse) en deze te vergelijken met gezonde controles. Hierbij proberen we deze dysfunctie te relateren aan klinische parameters en zullen we methoden uittesten om deze dysfunctie te verminderen, dit zowel in vitro als in vivo.

Hypothese:

In CKD is, ondanks standaard medicatie, dysfunctie van beenmerg stam- en progenitorcellen aanwezig wat de klinische toepasbaarheid om progressie van CKD te verminderen, zal verlagen.

Doel van het onderzoek

1. Het kwantificeren en karakteriseren van uit beenmerg afkomstige voorlopercellen in patiënten met CKD en deze vergelijken met gezonde controles.
2. Strategieën ontwikkelen om deze beenmergcel dysfunctie ex vivo te verbeteren.

Onderzoeksopzet

Een cross-sectional case-control studie.

Nadat informed consent is verkregen worden bij 20 CKD-patiënten (ontvangers van ons donornier programma) en bij 20 gezonde controles beenmergcellen verkregen via aspiratie.

De controles zijn donoren van ons levende-donor programma en gezonde controles die een operatie moeten ondergaan en toestemming hebben gegeven om beenmerg te donoren aan de UMCU Bio Bank. Voor de laatste groep is een aparte aanvraag gemaakt en ingediend bij de Biobank Scientific Advisory Board (BSAB).

Humane beenmergsamples zullen worden vergeleken op beenmergcellsamenstelling, migratie- capaciteit en de mogelijkheid om in vitro te differentiëren tot EPCs en mesenchymal stem cells (MSC). Van de EPCs zullen de proliferatieve, adhesieve en angiogene capaciteiten bestudeerd worden. De MSCs zullen gekweekt worden volgens het protocol van onze Gen en Cel faciliteit. Beenmergcellen, EPCs en MSCs van CKD-patienten en controls zullen bestudeerd worden voor verschillen in genexpressie en secretie van groeifactoren.

Inschatting van belasting en risico

De beenmergpunctie (20cc beenmerg en een beenmergbipt) en afname van bloed (20cc) zal onder algehele anesthesie plaatsvinden op de operatiekamer, voorafgaand aan de daadwerkelijke ingreep. Grote studies hebben aangetoond dat complicaties gedurende een dergelijke procedure zich zelden voordoen (<0.1%). De patiënt heeft zelf geen direct voordeel bij deelname aan de studie.

Daarentegen draagt de patiënt bij aan uitbreiding van de kennis en de inzichten in stam- en progenitorceldysfunctie bij patiënten met hart- en vaatziekten en chronische nierinsufficiëntie. Dit vormt de basis voor ontwikkeling en verdere verbeteringen van cell-based therapieën binnen deze patiëntenpopulaties.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

CKD patiënten/niertransplantaat ontvangers:

Inclusiecriteria:

- CKD patiënten die een niertransplantatie ondergaan
- Leeftijd > 18 jaar
- Geschreven informed consent.; Donoren en gezonde controles:

Inclusiecriteria:

- Gezonde controles die een nier afstaan als donor of vrijwillig beenmerg afstaan tijdens een operatie.
- Leeftijd: > 18 jaar
- Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

3. Exclusiecriteria

CKD patiënten/nierontvangers:

Exclusiecriteria:

3.1. Patiënten die in het verleden een stamceltransplantatie hebben ondergaan

3.2. Gebaseerd op de exclusie voor niertransplantaties in CKD:

- Actieve infectie (hepatitis B en C, tuberculose, HIV);
- Levensverwachting < 2 jaar;
- Malignancy not curatively treated;; Donoren/gezonde controles:

Exclusiecriteria:

- Nierziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-07-2013
Aantal proefpersonen: 60
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2015
Soort: Amendement
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	NL38857.041.12

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-07-2016
Totaal aantal deelnemers:	38