

# Analyse van het mtDNA mutatiepercentage in mesoangioblasten van mtDNA mutatie dragers

Gepubliceerd: 24-12-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De primaire doelstelling van dit project is het analyseren van de mtDNA-mutatiepercentage in dragers van een mtDNA-mutatie en het identificeren van patiënten en/of mutaties met geen/lage mtDNA-mutatiepercentage in mesoangioblasten. Secundaire...

|                             |                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                  |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                  |
| <b>Type aandoening</b>      | Spieraandoeningen                                |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49928

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

mtDNA mutatiepercentage analyse MABs

### Aandoening

- Spieraandoeningen

### Synoniemen aandoening

mitochondriële myopathie, mitochondriële spierziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universiteit Maastricht

**Overige ondersteuning:** Interreg EMR

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** mesoangioblasten, mitochondriële myopathie, mtDNA

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Analyse van het mtDNA mutatiepercentage in skeletspier en mesoangioblasten geïsoleerd uit skeletspier

### Secundaire uitkomstmaten

Analyse van het mtDNA kopie aantal in mesoangioblasten

Analyse van de OXPHOS capaciteit in mesoangioblasten

Analyse van de proliferatie capaciteit in mesoangioblasten

Analyse van de myogene differentiecapaciteit in mesoangioblasten

Analyse van het mtDNA mutatiepercentage in satelietcellen

Analyse van de systemische inflammatie status (TNFα, CK, IL6 expressie bloed)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriale ziekten veroorzaakt door defecten in oxidatieve fosforylering (OXPHOS) als gevolg van een heteroplasmische mitochondriaal DNA (mtDNA) mutatie zijn zeldzaam (frequentie 1/5.000), maar ernstige multisysteemaandoeningen. Klinische manifestaties zijn zeer variabel, maar beïnvloeden voornamelijk energievragende weefsels, zoals hersenen en spieren. Myopathie is een veelvoorkomend kenmerk van mtDNA-aandoeningen, is aanwezig in meer dan 50% van de mtDNA-mutatiedragers en heeft ernstige gevolgen voor het algemene welzijn en de kwaliteit van leven van patiënten. Momenteel is er geen behandeling beschikbaar voor deze patiënten, maar er is aangetoond dat de inductie van spierregeneratie door training de myopathie bij patiënten verlicht. Dit houdt in dat de patiënten spiervezels kunnen aanmaken die beter presteren, hoogstwaarschijnlijk omdat het mutatiepercentage lager is in spierstamcellen. Mesoangioblasten zijn myogene voorlopers die voldoen aan alle voorwaarden voor de ontwikkeling van een systemische myogene stamceltherapie, en allogene

transplantatie is met succes toegepast bij muizen en honden met Duchene-spierdystrofie, gevolgd door een lopend onderzoek bij getroffen jongens. Voor dragers van mtDNA-mutaties zou autologe stamceltherapie haalbaar kunnen zijn om myopathie te behandelen, aangezien onze eerdere studie met 25 dragers van 6 verschillende mtDNA-mutaties aantoonde dat de mtDNA-mutatie (bijna) afwezig was ( $<10\%$ ) in mesoangioblasten van bijna de helft van de mtDNA-mutatiedragers. Er zijn echter veel meer mtDNA-mutaties in het 16.5kb mtDNA die myopathie veroorzaken en het doel van dit project is om de mtDNA-mutatiebelasting in mesoangioblasten van andere mtDNA-mutatiedragers te bepalen en de patiënten of mutaties te identificeren waarvoor dit een haalbare aanpak is.

## **Doel van het onderzoek**

De primaire doelstelling van dit project is het analyseren van de mtDNA-mutatiepercentage in dragers van een mtDNA-mutatie en het identificeren van patiënten en/of mutaties met geen/lage mtDNA-mutatiepercentage in mesoangioblasten. Secundaire doelstellingen zijn gericht op het bepalen van de proliferatie, myogene differentiatie en OXPHOS-capaciteit van mesoangioblasten en status van systemische ontsteking..

## **Onderzoeksopzet**

Monocentrum observatie studie

## **Inschatting van belasting en risico**

Alle deelnemers gaan één keer naar het Maastricht UMC. Bij dit bezoek wordt een bloedmonster (~20ml) en een skeletspiermonster (~30 mg) afgenomen. Met betrekking tot de belasting en het risico van deelname wordt in totaal 1 veneus bloedmonster en 1 vastus lateralis/biceps brachii skeletspiermonster afgenomen. Bloedafnames worden routinematig uitgevoerd in de kliniek. Spierbiopten kunnen in sommige gevallen pijnlijk zijn. Infecties en bloedingen achteraf zijn mogelijk, maar zeldzaam. Om de belasting van de patiënt te minimaliseren, zullen spierbiopten worden verzameld met behulp van het Pro-Mag I / Mission core 14G automatische biopsie-instrument, een snelle en routinematige procedure in het Maastricht UMC om een klein spierfragment te oogsten waarbij de belasting van de patiënt wordt beperkt tot de tijd van de procedure ( anekdotes meerdere patiënten).

## **Contactpersonen**

## **Publiek**

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50  
Maastricht 6229ER  
NL

## **Wetenschappelijk**

Universiteit Maastricht

Universiteitssingel 50  
Maastricht 6229ER  
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)**

schriftelijke toestemming

Leeftijd !8+

Dragers (m/v) van heteroplasmische mtDNA mutatie (>1%) in bloed of >20% in spier

### **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Geen schriftelijke toestemming

Gebruik van anti-coagulantia, anti-thrombolitica of andere medicatie die stolling beïnvloed  
Wekelijks alcohol inname >35 units voor mannen of >24 units voor vrouwen  
Huidige geschiedenis van drugsgebruik  
Beroertes  
Gelijktijdige deelname aan andere klinische onderzoeken met interventies  
Grote operatie binnen 4 weken voor/na bezoek  
Zwangere of lacterende vrouwen  
Ernstige ziekte  
Patienten die niet in staat zijn en/of bereid zijn om te voldoen aan de studie instructies  
Een ander factor die naar het oordeel van de onderzoeker de patient uitsluit van de studie

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 23-12-2022

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2024  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

## 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           | NL78411.068.21  |
| Ander register | nog niet bekend |