

Ex vivo genetische correctie van LAMA2 mutaties in spierstamcellen van patiënten met merosine-deficiënte congenitale spierdystrofie type 1a (MDC1a)

Gepubliceerd: 05-08-2020 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Deze studie heeft tot doel myogene stamcellen, genaamd mesoangioblasten, te isoleren uit een spierbiopt om vervolgens te onderzoeken of genetische correctie van LAMA2-mutaties met CRISPR-Cas9 kan worden bereikt en in vitro analyses uit te voeren als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Spieraandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetische correctie LAMA2

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

merosin-deficiënte congenitale musculaire dystrofie; aangeboren spierdystrofie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universiteit Maastricht

Overige ondersteuning: stichting voor Sara

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LAMA2, MDC1a, mesoangioblasten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Analyseren van het effect van LAMA2-mutaties op de LAMA2 RNA en eiwit kwaliteit en kwantiteit in de skeletspier en in vitro analyse van CRISPR-Cas9 genetisch gecorrigeerde mesoangioblasten van MDC1a / LAMA2-MD-patiënten in vergelijking met gezonde controles.

Secundaire uitkomstmaten

Analyse van bloed markers voor spierschade, -regeneratie en -inflammatie in MDC1a patienten in vergelijking met controles en DNA analyse ter verificatie van de LAMA2 mutaties in MDC1a patienten en excluderen van LAMA2 mutaties in controles.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Merosine-deficiënte aangeboren spierdystrofie type 1a (MDC1a), ook wel LAMA2 spierdystrofie (LAMA2-MD) genaamd, is een ernstige autosomaal recessieve vorm van spierdystrofie die wordt veroorzaakt door homozygote of compound heterozygote mutaties in het laminine alpha 2 (LAMA-2)-gen. Veel verschillende LAMA-2-mutaties zijn er bekend. In de meeste gevallen wordt MDC1a binnen het eerste levensjaar gediagnosticeerd en wordt het gekenmerkt door hypotonie, vertraagde motorische ontwikkeling en witte stofafwijkingen. Momenteel is er geen behandeling beschikbaar voor deze patiëntengroep. In het algemeen worden MDC1a-patiënten met mutaties die een voortijdig stopcodon veroorzaken het

zwaarst getroffen (early onset LAMA2-MD) en patiënten met missense mutaties worden in het algemeen milder aangetast en later (late onset LAMA2-MD). Er wordt echter een grote variatie in de ernst van de ziekte en het klinische verloop waargenomen, zelfs tussen individuen met dezelfde mutatie, b.v. de LAMA2 c.5562 + 5G>C-mutatie, die vaak wordt waargenomen bij Nederlandse MDC1a-patiënten.

Doel van het onderzoek

Deze studie heeft tot doel myogene stamcellen, genaamd mesoangioblasten, te isoleren uit een spierbiopt om vervolgens te onderzoeken of genetische correctie van LAMA2-mutaties met CRISPR-Cas9 kan worden bereikt en in vitro analyses uit te voeren als een eerste stap in de richting van therapie ontwikkeling.

Onderzoeksopzet

Mono-center observatie studie

Inschatting van belasting en risico

Deelname leidt niet tot direct voordeel voor de deelnemers. Bij alle vrijwilligers wordt een spier- en huidbiopt afgenomen (1 procedure). In sommige gevallen kan de spierbiopsie pijnlijk zijn. Infecties en bloedingen achteraf zijn mogelijk, maar zeldzaam. Het verzamelen van een huidbiopt tijdens de procedure voor afname van een spierbiopt leidt niet tot verhoogde belasting of risico. Het enige verschil in procedure is dat er door middel van een ronde stans (3mm diameter) verdoofde huid wordt gebiopteerd, in plaats van een sneetje van 5mm in de verdoofde huid bij afname van spierbiopt zonder huidbiopt.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

LAMA2 mutatiedragers:

- Minimale leeftijd 18 jaar
- Heterozygoot of homozygoot drager van LAMA2 c.5562+5G>C mutatie
- Schriftelijk informed consent

Controles:

- Schriftelijk informed consent ingevuld
- Minimale leeftijd 18 jaar
- Niet bekend met spierdystrofie of andere ziekte die spiermorfologie en/of functie beïnvloed

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

MDC1a patienten en controles

- Geen informed consent
- Gebruik anti-coagulants, anti-thrombotica of andere medicatie die stolling beïnvloed

- Wekelijkse alcoholgebruik ≥ 35 units (man) or ≥ 24 units (vrouw)
- Huidige geschiedenis van drugsmisbruik
- Beroertes
- Gelijktijdige deelname aan andere klinische onderzoeken
- Grote operatie binnen 4 weken voor/na bezoek
- Vaccinatie binnen 4 weken voor/na bezoek
- Zwangere of lacterende vrouwen
- Ernstige ziekte
- Patienten die niet in staat en/of bereid zijn om te voldoen aan de studie instructies
- Een andere factor die naar het oordeel van de onderzoeker de patient uitsluit van de studie

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:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-06-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2021

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	NL70962.068.20