

Rol van mitochondriën in glaucoom

Gepubliceerd: 18-07-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Hoofddoelstellingen: 1. Bepaal of de POAG-patiënten met een laag aantal mtDNA-kopieën in bloedcellen, ook een laag aantal mtDNA-kopieën en een lage mitochondriale functie in huidfibroblasten hebben. De mitochondriale functie wordt bepaald met behulp...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Glaucoom en oculaire hypertensie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53359

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rol van mitochondriën in glaucoom

Aandoening

- Glaucoom en oculaire hypertensie

Synoniemen aandoening

glaucoom, primair open kamerhoek glaucoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarker, fibroblasten, glaucoom, mitochondriële disfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal mitochondriaal DNA-kopieën en mitochondriale functie gemeten in in vitro assays van huidfibroblasten, vergeleken tussen controle (groep 1) en POAG patiënten met laag aantal mtDNA-kopieën in het bloed (groep 2).

Correlatie tussen het aantal mitochondriaal DNA-kopieën in het bloed en de mitochondriale functie gemeten in fibroblasten binnen de POAG-groep (groep 3).

Secundaire uitkomstmaten

1. Effect van geneesmiddelen op de mitochondriale functie zoals bepaald in fibroblast assays.

In het geval dat we POAG-patiënten kunnen identificeren met een lagere mitochondriale functie dan controles in een fibroblast-assay, zullen we dit fibroblast-assay gebruiken om te testen of geneesmiddelen (of voedingssupplementen) de mitochondriale functie in deze in vitro assays kunnen verbeteren.

2. Onderzoek de potentiële waarde van (aanvullende) bloedbiomarkers voor het identificeren van POAG-patiënten met mitochondriale disfunctie.

Nadat we mitochondriale disfunctie hebben gemeten met de gouden standaardmethode van functionele assays in fibroblasten, kunnen we deze gegevens gebruiken om de relatie tussen biomarkers in bloed (of bloedcellen) en de status van de mitochondriale functie te documenteren. Naast het aantal bloedcel-mtDNA-kopieën dat eerder is bepaald, omvatten deze biomarkers

metabolomische analyse van het bloed (met name metabolieten van de mitochondriale functie, bijv. Nicotinamide) en mitochondriale buitenmembraanpotentialaalmeting in perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) zoals gemeten met TMRM-kleuring.

Om de waarde van deze bloedbiomarkers te beoordelen, zullen we de relatie berekenen tussen de bloedbiomarker en de mitochondriale parameters gemeten in de fibroblast assays.

3. Verdere karakterisering van de mitochondriale functie.

Om aanvullende verschillen tussen POAG- en controlepersonen aan het licht te brengen, kunnen aanvullende functionele assays van de mitochondriale functie worden uitgevoerd met de fibroblasten (bijv. Seahorse XF-analyse).

4. Karakterisering van genetische varianten

Met behulp van DNA sequencing zullen we onderzoeken of en zo ja welke genetische varianten geassocieerd zijn met mitochondriale disfunctie en POAG.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primair open kamerhoek glaucoom (POAG) is een heterogene, multifactoriële aandoening. Recent onderzoek ondersteunt in toenemende mate de hypothese dat, althans bij sommige POAG-patiënten, suboptimale mitochondriale functie een rol speelt in de pathofysiologie. Als we deze patiënten kunnen identificeren, kunnen we onderzoeken of ze baat hebben bij medicijnen die de mitochondriale functie verbeteren.

Aangezien het nemen van een biopt van de oogzenuw om de lokale mitochondriale functie te meten niet mogelijk is, hebben we geprobeerd de mitochondriale

disfunctie indirect te meten door middel van bloedbiomarkers, zoals het aantal kopieën van mitochondriale DNA (mtDNA) per bloedcel. Dit is een valide strategie, omdat we op zoek zijn naar een erfelijke aanleg, die in alle lichaamscellen aanwezig zou moeten zijn. Meting van deze biomarker toonde aan dat POAG-patiënten gemiddeld een lager aantal mtDNA-kopieën per bloedcel hebben dan de personen in de controle groep, zonder glaucoom. Dit lagere aantal mtDNA kopieën zou kunnen betekenen dat de mitochondriën minder goed werken en suggereert dat mitochondriën mogelijk een rol spelen bij glaucoom. Dit wordt getoetst in de huidige studie waarin we huidfibroblasten zullen gebruiken om de mitochondriale functie in detail te meten bij een kleine groep patiënten, geselecteerd op basis van het niveau van de biomarker in hun bloed. Tevens willen we verkennen of deze bloedbiomarker nuttig kan zijn voor het identificeren van de POAG-patiënten met mitochondriale disfunctie.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstellingen:

1. Bepaal of de POAG-patiënten met een laag aantal mtDNA-kopieën in bloedcellen, ook een laag aantal mtDNA-kopieën en een lage mitochondriale functie in huidfibroblasten hebben. De mitochondriale functie wordt bepaald met behulp van in vitro assays met huidfibroblasten.
2. Exploreer de relatie tussen het aantal mtDNA-kopieën in het bloed en de mitochondriale functie van fibroblasten binnen de POAG-groep om te beoordelen of het aantal mtDNA-kopieën in het bloed een diagnostische biomarker kan worden die POAG-patiënten met een lage mitochondriale functie binnen de POAG-groep identificeert.

Secundaire doelstelling:

1. Als we POAG-patiënten met een laag aantal mtDNA-kopieën en een lage mitochondriale functie kunnen identificeren, zullen we de in vitro fibroblast-assays gebruiken om geneesmiddelen te testen en selecteren die de mitochondriale functie in de fibroblast kweken van deze patiënten kunnen verbeteren.
2. Op basis van de meting van de mitochondriale functie in fibroblastkweken als "gouden standaard"-methode, zullen we onderzoeken of andere aanvullende bloedbiomarkers potentie zouden kunnen hebben om POAG-patiënten met mitochondriale disfunctie te identificeren.
3. Verdere karakterisering van de mitochondriale functie met behulp van in vitro fibroblast assays gericht op het vinden van aanvullende verschillen die met POAG verband houden.
4. Genetische analyse van mitochondriale genen, vooral die betrokken zijn bij mtDNA-replicatie (gezien het verminderde aantal kopieën bij POAG), om de onderliggende genetische oorzaak of risicofactoren te ontdekken.

Onderzoeksopzet

Monocenter, observationeel onderzoek met biomateriaal (huidbiopsie, bloed).

Van elke deelnemer wordt tijdens een enkel bezoek aan de kliniek een huidbiopsie (3 mm) en 20 ml nuchter veneus bloed afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers bezoeken het Maastricht UMC slechts één keer. Tijdens dit bezoek nemen we een huidbiopsie (~ 3 mm in diameter) en een (>3 uur) nuchter bloedmonster (20 ml) af.

Bloedafnames en huidbiopten worden routinematig uitgevoerd in de kliniek. In sommige gevallen kunnen ze pijnlijk zijn. Infecties en bloedingen achteraf zijn mogelijk, maar zeldzaam. Om de belasting van de huidbiopsie voor de patiënt te minimaliseren, wordt lokale anesthesie toegepast. De last voor de deelnemers wordt gecompenseerd door het mogelijke voordeel om neuroprotectieve behandelingen te ontwikkelen voor POAG-patiënten met mitochondriale disfunctie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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)

De bronpopulatie is de populatie van de deelnemers van de Oogweefselbank Maastricht (ETBM). De ETBM staat open voor alle glaucoom- en staarpatiënten van de Universiteitskliniek voor Oogheelkunde Maastricht om deel te nemen.

Uit de populatie van de ETBM hebben we eerder de 175 deelnemers aan de bloedbiomarkerstudie geselecteerd: POAG-patiënten en controles.

Van deze 175 deelnemers aan de bloedbiomarkerstudie selecteren we nu 3 studiegroepen voor de huidige studie.

4.2 Inclusiecriteria

De bloedbiomarkerstudie omvatte 175 deelnemers, POAG en controle van de ETBM met de volgende criteria:

Inclusiecriteria van de biomarkerstudie:

- POAG-groep: goed gedocumenteerde diagnose van POAG.
- Controlegroep: goed gedocumenteerde oogheelkundige voorgeschiedenis zonder glaucoom.
- Ouder dan 18 jaar

Aanvullende inclusiecriteria van het huidige METC-onderzoeksvoorstel:

- Groep 1: POAG-patiënten met de laagste waarden van het aantal mtDNA-kopieën in bloedcel-DNA

- Groep 2: POAG-patiënten, willekeurig geselecteerd

- Groep 3: Controlepatiënten, willekeurig geselecteerd; zonder glaucoom.

Het onderzoeksprotocol voorziet in het verzamelen van fibroblastlijnen van 15 personen per groep. We verwachten dat we huidbiopten van 15 tot max 18 personen per groep nodig hebben om dit aantal te bereiken. We zullen proberen deze personen te selecteren uit de deelnemers van het eerdere bloedbiomarkeronderzoek. Het zal echter niet mogelijk zijn om voldoende deelnemers (15 tot max 18) uit de controlegroep van het bloedbiomarkeronderzoek te includeren om het vereiste aantal van 15 fibroblastcellijnen voor de controlegroep van het huidige onderzoek te bereiken. We zullen het vereiste aantal compleet maken door controled deelnemers te includeren die we rechtstreeks (en willekeurig) selecteren uit de bronpopulatie (Oogweefselbank Maastricht), waarbij we alle toepasselijke in- en exclusiecriteria van deze controlegroep zullen gebruiken. Ook zullen we de leeftijdsrange beperken tot die van de twee

andere (POAG) studiegroepen van het huidige onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria van de bloedbiomarkerstudie:

- Systemische ziekten waarbij mitochondriën betrokken kunnen zijn
- Gebruik van geneesmiddelen die de mitochondriale functie beïnvloeden

Aanvullende exclusiecriteria van het huidige METC-onderzoeksvoorstel:

- Geen ondertekende toestemmingsverklaring
- Gebruik van orale antistollingsmiddelen
- Ernstige gelijktijdig optredende ziekte, bijv. kanker, diabetes, neurologische aandoeningen (die het perifere of centrale zenuwstelsel aantasten, met uitzondering van glaucoom), hartgerelateerde aandoeningen, bloed-/bloedplaatjesstoornissen of andere ziekten die de lever, de nieren (behalve nierstenen) of de longen (behalve bronchitis).
- Erfelijke stofwisselingsziekte wordt gebruikt als uitsluitingscriterium voor groep 1 en 3, en als variabele voor groep 2
- Andere gelijktijdig optredende oogziekten, bijv. uveïtis, leeftijdsgebonden macula degeneratie of diabetische retinopathie.
- Deelname aan andere klinische onderzoeken die een interventie bevatten.
- Elke andere factor die naar de mening van de onderzoeker de patiënt uitsluit van het onderzoek.

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: 11-09-2024
Aantal proefpersonen: 54
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2024
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	NL83466.068.23