

Uitvoering en reproduceerbaarheid van mitochondriële functie en mitophagie metingen in spierweefsel van actieve en pre-zwakke oudere vrijwilligers.

Gepubliceerd: 15-05-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Amazentis (AMZ) heeft het eerste ingrediënt geïdentificeerd dat in staat is om mitofagie te stimuleren. Dit ingrediënt is AZ400, een natuurlijk product afkomstig van voedsel. AMZ heeft verschillende preklinische studies uitgevoerd waaruit blijkt dat...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42565

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mitophagie in oudere vrijwilligers

Aandoening

- Overige aandoening
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

defect van de energiefabriek van de cel, Mitochondriële dysfunctie

Aandoening

mitochondriële dysfunctie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amazentis SA

Overige ondersteuning: Bedrijf: Amazentis SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mitochondriële dysfunctie, Mitofagie, Sarcopenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeken van de mate van mitofagie en autofagie in spierweefsel van actieve, gezonde oudere vrijwilligers en van sedentaire, zwakkere oudere vrijwilligers, gebruikmakende van 1) genexpressie en 2) eiwitexpressie analyse om kandidaat genen, horende bij genen die coderen de biologische processen van mitofagie en autofagie

Secundaire uitkomstmaten

- PCr hersteltijd (in seconden), gemeten door ³¹P-MRS.
- Ratio mtDNA/nuDNA, gemeten door qPCR.
- Activiteit van citraatsynthase en respiratoire complexen, gemeten door analyse in spierweefsel.
- mVO₂ (in ml/min/100 ml) in de spieren, gemeten met NIRS.
- MitoPO₂ (in mmHg) in de huid, gemeten door PpIX-TSLT.
- Hand grijpkracht (in kg), gemeten met de Jamar dynamometer.
- Sterkte, tijdens maximale vrijwillige isometrische contractie van de quadriceps (in kg).
- Posturale stabiliteit (in cm sway), gemeten door body sway.

- Mogelijkheid om balans te behouden (ja/nee), als onderdeel van de Short

Physical Performance

Battery (SPPB).

- Niveau van de activiteit, met behulp van de Vital Connect Healthpatch

accelerometer.

- 4-meter loopsnelheid (in m/s), als onderdeel van de SPPB.

- Sit-to-stand transfer (in s), als onderdeel van de SPPB.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leeftijd-gerelateerde ziekten vormen een last voor zowel de ouderen als de gehele samenleving. In de laatste jaren is aangetoond dat mitochondriële dysfunctie een belangrijke rol speelt in leeftijd-gerelateerde ziekten, zoals Alzheimer en de ziekte van Parkinson, diabetes mellitus type 2 en sarcopenie. Het mitochondrion is een centraal organel dat zowel het cellulaire leven, d.w.z. het produceren van energie in de respiratoire keten, als de dood, d.w.z. het initiëren van apoptose, kan reguleren. Meer recent werd aangetoond dat dysfunctionele mitochondriën specifiek getarget kunnen worden voor eliminatie door autofagie, een proces dat ook wel mitofagie wordt genoemd.

Tijdens veroudering is er een geleidelijke afname van de capaciteit van de cel om dysfunctionele elementen te elimineren door autophagy, zoals blijkt uit de opeenhoping van oxidatieve schade en mutaties in mitochondriën en de afname in autofagie flux. Om deze reden is het herstellen van autofagie- en mitofagie levels in ouderen een interessante therapeutische benadering voor het verbeteren van de mitochondriële functie. Het merendeel van de compounds die zijn geïdentificeerd om de mitochondriële functie te verbeteren, stimuleren ofwel de mitochondriale biogenese (bijv. AICAR, resveratrol, nicotinamide riboside) ofwel de ademhalingsketen (bijv. coënzym Q10), terwijl er nog geen specifieke mitofagie inductor is geïdentificeerd.

Het gebrek aan middelen om mitofagie te kwantificeren en de noodzaak om nauwkeurige metingen te hebben om verbetering in mitochondriale functie te observeren in vivo bij mensen blijft een uitdaging. De ontdekking van het dynamische proces van mitofagie is een belangrijke bevinding voor het vinden van een effectieve therapeutische strategie voor ouderdoms-gerelateerde-mitochondriale gebaseerde condities. Echter, omdat dit een relatief recente ontdekking is, zijn tot op heden slechts een paar markers

geïdentificeerd specifiek voor mitofagie. Deze markers zijn parkin, een E3 ubiquitine ligase, en fosfatase en tensine homoloog (PTEN) geïnduceerde putatieve eiwit kinase 1 (PINK1), twee genen waarin mutaties zijn gekoppeld aan erfelijke vormen van de ziekte van Parkinson. Onder basale omstandigheden wordt PINK1 geïmporteerd in de mitochondriën en vindt er een snelle turn-over door proteolyse plaats. Wanneer mitochondriën disfunctioneel zijn, accumuleert PINK1 op het oppervlak van het organel en wordt Parkin gerekruteerd, die vervolgens mitochondriale eiwitten kan ubiquitineren. Ubiquitineren is een universeel signaal voor degradatie, welke wordt herkend door de autophagy adapters, zoals sequestosome 1 (SQSTM1 / p62), die vervolgens kunnen binden aan microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta (LC3B), een eiwit gekoppeld aan de autophagosome. Het mitochondrion getagd met ubiquitine wordt vervolgens opgenomen door de autophagosome om afgebroken te worden door lysosomale enzymen.

Het meeste werk in verband met deze biomarkers werd uitgevoerd in neuronale cellijnen, vanwege de bijzondere relevantie voor de ziekte van Parkinson.

Derhalve, de twee meest gekarakteriseerde markers van mitofagie (PINK1 en Parkin) zijn voornamelijk van toepassing op neuronen. In de spiercellen is nog niet vastgesteld wat de mitofagie adapters zijn. In deze studie zal een set van mitofagie biomarkers worden gemeten in de spierbiopten van oudere mannelijke en vrouwelijke actieve en zwakkere vrijwilligers, met het oog op het valideren van deze biomarkers voor verder onderzoek. Dynamische ³¹P-MRS is een bekende methode voor het meten van mitochondriale functie en kan worden beschouwd als de gouden standaard voor in vivo mitochondriale functie metingen. De correlatie tussen mitofagie en mitochondriale dysfunctie in de neurologie is vrij bekend. Echter, is er minder bekend over spierweefsel. In deze studie wordt daarom mitochondriale functie vergeleken met het niveau van mitofagie in spierweefsel.

Doel van het onderzoek

Amazentis (AMZ) heeft het eerste ingrediënt geïdentificeerd dat in staat is om mitofagie te stimuleren. Dit ingrediënt is AZ400, een natuurlijk product afkomstig van voedsel. AMZ heeft verschillende preklinische studies uitgevoerd waaruit blijkt dat AZ400 een sterk potentieel heeft om de spierfunctie bij volwassen muizen te verbeteren door middel van het verbeteren van de mitochondriale functie via mitofagie. De doelstelling van deze studie is om een werkwijze en diagnostische assay te ontwikkelen voor het meten van mitochondriale functie en mitofagie in menselijk spierweefsel van gezonde, actieve oudere vrijwilligers en zwakkere, sedentaire oudere vrijwilligers. De hoofddoelstelling is om het niveau van mitofagie te bepalen in spierbiopsie weefsel van actieve gezonde oudere vrijwilligers en zwakkere sedentaire oudere vrijwilligers met behulp van drie verschillende methoden, met inbegrip van (1) histopathologie en kleuring van microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta (LC3), (2) kwantificering van ubiquitineren van mitochondriale fracties, en (3) genexpressie.

Onderzoeksopzet

Methode validatie studie van biomarkers, parallel groep-design, met twee opeenvolgende studieperiodes voor het onderzoeken van de dag-tot-dag reproduceerbaarheid van de metingen.

Inschatting van belasting en risico

Een naald spierbiopsie is een veilige en goed verdraagbare methode om spierweefsel te verkrijgen. In deze studie zal de spierbiopsie procedure een keer worden uitgevoerd om de reproduceerbaarheid van mitofagie biomarkers te bepalen. In een studie bij oudere vrijwilligers, gaf 87% van de vrijwilligers aan dat ze nogmaals een spierbiopsie zouden ondergaan. Het type spierbiopsie in deze studie was meer invasief en meer belastbaar dan de in de huidige studie voorgestelde methode. Kennis over de variabiliteit is vereist om de geldigheid van de beoordelingen te bepalen en om de steekproefomvang te beoordelen voor de fase 1 klinische studie met AZ400. Naar onze mening, weegt daarom het voordeel van de procedure op tegen de lasten voor de vrijwilligers. De andere technieken om de mitochondriale functie, inclusief een MRI scan, te meten in deze studie zijn niet-invasieve procedures, die slechts weinig last zullen veroorzaken voor de vrijwilligers.

Contactpersonen

Publiek

Amazentis SA

EPFL Innovation Park, Bâtiment C -
Lausanne 1015
CH

Wetenschappelijk

Amazentis SA

EPFL Innovation Park, Bâtiment C -
Lausanne 1015
CH

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)

Inclusiecriteria actieve, gezonde vrijwilligers; 1. Leeftijd van 61 jaar en ouder, inclusief

2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers. Gezonde status wordt bepaald door het gebrek aan bewijs van enige actieve of chronische ziekte aan de hand van een uitgebreide medische en chirurgische voorgeschiedenis, na een volledig lichamelijk onderzoek, inclusief de vitale functies, 12-lead ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek.
3. Body Mass Index (BMI) tussen de 15 en 35 kg/m², inclusief.
4. In staat zijn om deel te nemen aan de studie en bereid zijn om schriftelijk toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen.
5. Categorie 2 of 3, zoals beoordeeld door the International Physical Activity Questionnaires (IPAQ). Activiteit niveau is ≥ 600 MET (metabolic equivalent unit) - minuten per week.
6. Normale fysieke prestatie: normale loopsnelheid, d.w.z. wandelend een snelheid van $\geq 0,8$ m/s in de 4-meter looptest.
7. Normale spiermassa: een normale spiermassa index (SMI), gemeten met Bio-impedantie analyse (BIA, for males ≥ 10.75 kg/m², for females ≥ 6.75 kg/m²).
8. Normale spierkracht: handgreep kracht (gemeten met de Jamar dynamometer) van ≥ 30 kg for males and ≥ 20 kg for females.; Inclusiecriteria zittende (niet-actief), zwakkere vrijwilligers; 1. Sedentaire, zwakkere mannen. Zwakte is gedefinieerd als het voldoen aan twee van de drie volgende criteria: lage fysieke prestatie (lage loopsnelheid, d.w.z. wandelend een snelheid lager dan 0,8 m/s in de 4-meter looptest), kleine spiermassa (een lage spiermassa index (SMI), gemeten met Bio-impedantie analyse (BIA, for males < 10.75 kg/m², for females < 6.75 kg/m²)) en/of het and/or low muscle strength: handgrip strength (measured with the Jamar dynamometer) < 30 kg for males and < 20 kg for females. Sedentaire levensstijl wordt gedefinieerd als het vallen in categorie 1, zoals beoordeeld door the International Physical Activity Questionnaires (IPAQ) (activiteit niveau is < 600 MET (metabolic equivalent unit) - minuten per week en beperkt tot lichtintensiteit activiteiten (MET < 3)).
2. Body Mass Index (BMI) tussen de 15 en 35 kg/m², inclusief.
3. In staat zijn om deel te nemen aan de studie en bereid zijn om schriftelijk toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen.
4. Leeftijd van 61 jaar en ouder, inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria actieve, gezonde vrijwilligers; 1. Aanwezigheid van enige reden waarom er geen MRI scans kunnen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een pacemaker, intracraniële clips etc.).

2. Het hebben van diabetes mellitus of perifere vaatziekten in de onderste extremiteiten, aangezien deze aandoeningen kunnen interfereren met de interpretatie van de dynamische 31P-MRS en NIRS van de onderste extremiteit.

3. Deelname aan een klinisch onderzoek binnen 90 dagen vanaf keuring of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar.

4. Een geschiedenis (binnen 3 maanden na keuring) van alcohol consumptie meer dan 3 alcoholische eenheden per dag gemiddeld (1 eenheid = 10 gram alcohol).

5. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het roken van meer dan een half pakje sigaretten per dag (of een vergelijkbare hoeveelheid voor andere tabaksproducten) gedurende de gehele studieperiode (vanaf de keuring tot en met het einde van de studie).

6. Een geschiedenis of aanwezigheid van een allergie voor 5-aminolevulinezuur of porfyrienen.

7. Een geschiedenis of aanwezigheid van een allergie voor lidocaïne

8. Positieve hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de keuring.

9. Het verlies of het doneren van bloed (>500 mL) binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voorafgaand aan de keuring.

10. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het consumeren van alcohol binnen 48 uur voor elk bezoek tot aan het einde van datzelfde bezoek.

11. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het consumeren van 8 of meer eenheden van xanthine bevattende dranken en voedingsmiddelen per dag, gedurende de hele studie.

12. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het consumeren van de volgende voedingssupplementen: L-carnitine, creatine, Q10, vitamine A, niacine, foliumzuur, vitamine C, vitamine E en probiotische voeding en supplementen ten minste twee weken voor studiedeelname.

13. Het niet bereid zijn of het onvermogen om een spierbiopsie uit te laten voeren.

;Exclusiecriteria zittende (niet-actieve), zwakkere vrijwilligers; 1. Aanwezigheid van enige reden waarom er geen MRI scans kunnen worden uitgevoerd (bijvoorbeeld een pacemaker, intracraniële clips etc.).

2. Het hebben van diabetes mellitus of perifere vaatziekten in de onderste extremiteiten, aangezien deze aandoeningen kunnen interfereren met de interpretatie van de dynamische 31P-MRS en NIRS van de onderste extremiteit.

3. Deelname aan een klinisch onderzoek binnen 90 dagen vanaf keuring of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar.

4. Een geschiedenis (binnen 3 maanden na keuring) van alcohol consumptie meer dan 3 alcoholische eenheden per dag gemiddeld (1 eenheid = 10 gram alcohol).

5. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het roken van meer dan een half pakje sigaretten per dag (of een vergelijkbare hoeveelheid voor andere tabaksproducten) gedurende de gehele studieperiode (vanaf de keuring tot en met het einde

van de studie).

6. Een geschiedenis of aanwezigheid van een allergie voor 5-aminolevulinezuur of porfyrienen.
7. Een geschiedenis of aanwezigheid van een allergie voor lidocaïne
8. Positieve hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de keuring.
9. Het verlies of het doneren van bloed (>500 mL) binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voorafgaand aan de keuring.
10. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het consumeren van alcohol binnen 48 uur voor elk bezoek tot aan het einde van datzelfde bezoek.
11. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het consumeren van 8 of meer eenheden van xanthine bevattende dranken en voedingsmiddelen per dag, gedurende de hele studie.
12. Het niet bereid zijn of het onvermogen om zich te onthouden van het consumeren van de volgende voedingssupplementen: L-carnitine, creatine, Q10, vitamine A, niacine, foliumzuur, vitamine C, vitamine E en probiotische voeding en supplementen ten minste twee weken voor studiedeelname.
13. Het niet bereid zijn of het onvermogen om een spierbiopsie uit te laten voeren.
14. Het hebben van een onderliggende chronische ziekte, die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou interfereren met deelname aan het onderzoek of de geldigheid van de metingen.
15. Onbedoeld gewichtsverlies ($\leq 5\%$ van het gebruikelijke lichaamsgewicht) tijdens de laatste 6 maanden.
16. Anorexia of anorexia-gerelateerde symptomen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-06-2015

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	NL53006.056.15