

Menselijk weefselspecifiek eiwitmetabolisme

Gepubliceerd: 07-01-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de verschillen tussen orgaan-specifieke en spiereiwitturnover middels het gebruik van met stabiele isotopen gelabelde aminozuren in patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan. Primaire doel:...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Weefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47497

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HuPTuP

Aandoening

- Weefselaandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Menselijk weefselspecifiek eiwitmetabolisme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fractionele synthese snelheid, Orgaan eiwitmetabolisme, Skeletspier, Stabiele isotoop tracer, Tumor eiwitmetabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eiwitsynthesesnelheden, uitgedrukt als fractionele synthesesnelheid (FSR) [%/h]

en verrijking [mole percent excess, MPE] van huid, bot, hart, long, nier,

slokdarm, maag, colon, hersenen en vastus lateralis spierweefsel. Eiwitsynthese

wordt berekend op basis van:

- Plasma en orgaanweefsel vrije phenylalanine concentratie;
- Plasmaverrijking van L-[ring-13C6]-phenylalanine;
- Orgaanweefsel eiwitgebonden verrijking van L-[ring-13C6]-phenylalanine;
- L-[ring-13C6]-phenylalanine verrijking van de orgaanweefsel vrije aminozuurpool.

Secundaire uitkomstmaten

Eiwitsynthesesnelheden, uitgedrukt als fractionele synthesesnelheid (FSR) [%/h]

en verrijking [mole percent excess, MPE] van tumorweefsel. Eiwitsynthese wordt

berekend op basis van:

- Plasma en tumorweefsel vrije phenylalanine concentratie;
- Plasmaverrijking van L-[ring-13C6]-phenylalanine;
- Tumorweefsel eiwitgebonden verrijking van L-[ring-13C6]-phenylalanine;
- L-[ring-13C6]-phenylalanine verrijking van de tumorweefsel vrije aminozuurpool.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderhoud van skeletspieren wordt bepaald door de balans tussen spiereiwietsynthese en spiereiwitafbraak. Hierbij kunnen tijdelijke veranderingen in synthese en/of afbraak leiden tot spiereiwittoename of -verlies. Een veelvuldig toegepaste methode om het eiwitmetabolisme van de menselijke skeletspier te bestuderen is continue intraveneuze infusie met stabiele isotoop gelabelde aminozuren. Met behulp van massa spectrometrie, biedt dit de mogelijkheid om gelabelde aminozuren te volgen in de verschillende fasen van hun metabolisme. Het interessante voordeel van deze techniek is dat het zorgt voor een stabiele toevoer van aminozuurtracer in de bloedbaan. Op die manier geeft de incorporatie van aminozuurtracer in de skeletspier inzicht in de snelheid waarmee spiereiwit op- en afgebroken wordt. Deze stabiele isotoopenmethodologie wordt al enkele decennia gebruikt voor het in kaart brengen van het eiwitmetabolisme van de skeletspier. Zo heeft men aangetoond dat de spier ongeveer 1-2% per dag regeneert. Dit zou betekenen dat de skeletspier zichzelf geheel vernieuwd heeft in 2-3 maanden tijd.

Spiereiwit is altijd het meest bestudeerde onderwerp geweest binnen stabiele isotoopenstudies in mensen vanwege de zichtbaarheid en toegankelijkheid van spierweefsel. Echter, een recente runderen studie van ons lab suggereert dat het eiwitmetabolisme van organen vele malen hoger is dan dat van spiereiwit. Dit laat zien dat deze weefsels in staat zijn in hoog tempo te regenereren. Echter, voor zover bekend, zijn er nog geen studies verricht naar het gebruik van stabiele isotopen om het eiwitmetabolisme van menselijke organen in kaart te brengen. Daarnaast zijn wij geïnteresseerd in de eiwitsynthese van tumorweefsel. Enkele studies naar tumormetabolisme hebben een hogere eiwitsynthese gevonden in colon- en andere gastro-intestinale maligniteiten. Echter, deze studies hebben gebruik gemaakt van de 'flooding dose' tracertechniek welke op meerdere vlakken beperkt is in vergelijking met de 'continue infusie' tracertechniek. Daarom zal in de huidige studie niet alleen het orgaan-specifiek eiwitmetabolisme in kaart worden gebracht middels continue intraveneuze infusie van gelabelde aminozuren, maar ook het eiwitmetabolisme in maligniteiten.

Concluderend, zal de huidige studie een uniek inzicht verschaffen in de processen van het orgaan- en tumor-specifieke eiwitmetabolisme. Hiervoor zal de weefsel-specifieke eiwitturnover worden bepaald in huid, bot, hart, long, nier, slokdarm, maag, colon en hersenen. In toevoeging op data uit een andere studie (METC 13-3-068) naar eiwitturnover in dunne darm, lever, pancreas en subcutaan en visceraal vet, zullen in de huidige studie de weefsel-specifieke turnoversnelheden worden bepaald in het perspectief van het skeletspier eiwitmetabolisme. Dit zal gebeuren in een groot aantal klinische settings. Deze

basale kennis over menselijke weefselturnover is klinisch relevant in het kader van vele, zo niet alle, orgaanziekten (ulcers, cachexia, eiwitdepletie, etc.) en biedt de mogelijkheid om processen zoals orgaan(her)groei en tumorontwikkeling beter te begrijpen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de verschillen tussen orgaan-specifieke en spiereiwitturnover middels het gebruik van met stabiele isotopen gelabelde aminozuren in patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan.

Primaire doel:

Vergelijken van eiwitsynthesesnelheid, uitgedrukt als 'fractional synthetic rate (FSR)' [%/h], en verrijking [mole percent excess, MPE] van huid-, bot-, hart-, long-, nier-, slokdarm-, maag-, colon- en hersenweefsel met de FSR en MPE in vastus lateralis spier als referentieweefsel in patiënten die een chirurgische ingreep ondergaan.

Secundaire doel:

Vergelijken van eiwitsynthesesnelheid en verrijking in tumorweefsel met dat in het orgaanweefsel waar de maligniteit zich in bevond.

De volgende hypothesen zullen worden onderzocht:

1. Orgaan-specifieke eiwitsynthesesnelheid en MPE is hoger dan spiereiwitsynthesesnelheid.
2. Tumor-specifieke eiwitsynthesesnelheid en MPE is hoger dan orgaan-specifieke eiwitsynthesesnelheid.

Onderzoeksopzet

Deze studie betreft een multicentrum cross-sectionele studie in het Atrium Medisch Centrum Heerlen, Maastricht University Medical Centre en het Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

De studieopzet zal voor elke bestudeerd orgaan hetzelfde zijn. Voor een apart overzicht per orgaan wordt er verwezen naar het bijgevoegde protocol. De testdag start op de dag van de chirurgische ingreep, waarbij de patiënten reeds opgenomen zullen zijn in het ziekenhuis.

2,5 uur voor de start van de chirurgische ingreep ($t=-150$ min), wordt er een polyethyleencatheter in de dorsale handvene gebracht voor het nemen van bloedmonsters. Een achtergrondsample van zowel plasma als serum (10 mL) zal worden afgenomen waarin vervolgens hemoglobine, leukocytenaantal, HbA1c, nuchter insuline, nuchter glucose, C-reactief proteïne (CRP), interleukine-6 en TNF-* worden bepaald. Daarnaast worden deze samples gebruikt voor het berekenen

van de albumine-gebonden phenylalanine verrijking / achtergrond phenylalanine labeling. Op $t = -150$ min krijgen de patiënten een enkele intraveneuze dosis L-[ring- $^{13}\text{C}_6$]-phenylalanine en L-[3,5- $^2\text{H}_2$]-tyrosine gelabelde aminozuren toegediend, waarna een continue infusie van beide tracers met een snelheid van $0.05 \mu\text{mol/kg}$ lichaamsgewicht/min zal plaatsvinden. Vervolgens worden er plasmasamples (10 mL) op vaste tijdstippen afgenomen: t (min) = -120, -90, -60 en -30 min. Voor de meeste chirurgische ingrepen wordt als onderdeel van de standaardzorg een polyethyleencatheter in de arteria radialis ingebracht door de anesthesist voor peroperatieve bloedafname. Deze catheter, of anders een extra handvenecatheter, zal worden gebruikt voor de daaropvolgende bloedafnames (5 mL): t (min) = -15, 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 min etc. Deze afnames zullen plaatsvinden totdat het spierbiopt en de weefselsamples zijn genomen. Nadat alle organen zijn blootgelegd zullen de orgaan-specifieke samples en het vastus lateralis biopt worden genomen. Nadien zal de infusie met de tracer worden gestopt. Omdat alle metingen en dataverzameling plaatsvinden tijdens het verblijf in het ziekenhuis en de operatie, is er geen sprake van extra tijdsinvestering van de patiënt op deze testdag.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn mogelijke risico's verbonden aan deelname aan deze studie. Het inbrengen van een infuus in een armvene of handvene is vergelijkbaar met een normale bloedafname waarbij slechts het risico bestaat op een klein lokaal hematoom. Ditzelfde geldt voor het spierbiopt. De incisie die wordt gemaakt voor het spierbiopt zal uitgevoerd worden door een ervaren arts en zal volledig herstellen, waarbij een klein litteken van ongeveer 0.5-1 cm zal overblijven. Binnen onze onderzoeksgroep hebben wij uitgebreide ervaring met het nemen van spierbiopten. Tijdens de follow-up, enkele dagen na de bioptafname, zijn er tot op heden geen complicaties gerapporteerd. De samples van andere weefsels zullen worden genomen van delen van organen die geresecteerd worden tijdens de operatie. Hiermee wordt een risico op permanente complicaties voorkomen. Alle chirurgische procedures zullen worden verricht door gespecialiseerde chirurgen in het betreffende orgaan/type chirurgie.

De gelabelde aminozurentracers die worden gebruikt in deze studie zijn niet-radioactieve maar stabiele isotopen en zijn veilig. De productie van de tracers voor intraveneuze toediening vindt plaats in een steriele omgeving volgens GMP richtlijnen in een bereidingsapotheek (zie bijlage K5.1: investigational medicinal product dossier (IMPD)).

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419 PC
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Henri Dunantstraat 5
Heerlen 6419 PC
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)

- Leeftijd 18 tot 85 jaar;
- Compos mentis;
- Chirurgische interventie voor oesofaguscarcinoom, coloncarcinoom, aortaklepinsufficiëntie, longcarcinoom, renaalcelcarcinoom, epilepsie en heupfractuur;
- Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Co-morbiditeiten en neuromusculaire aandoeningen van de onderste extremiteiten welke de mobiliteit ernstig beïnvloeden en niet tot nauwelijks kans op verbetering hebben (bijv. hersenverlamming);
- Perifere arteriële vaatziekten Fontaine II of IV;
- Chronisch obstructieve longziekte (COPD) GOLD III of IV;
- Gebruik van systemische steroïden in de afgelopen vier weken, tenzij geïndiceerd voor de specifieke chirurgische procedure;
- Gebruik van anti-inflammatoire biologicals (bijv. TNF-alfa-blokkers) in de afgelopen vier weken;
- Fenylketonurie (PKU);
- Chirurgische interventie in de afgelopen vier weken;
- Insuline-afhankelijke diabetes mellitus;
- Totale parenterale voeding op de dag van de operatie;
- Zwangerschap;
- Neoadjuvante chemo- of radiotherapie in de afgelopen vier weken.

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: 04-05-2015

Aantal proefpersonen: 35

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Atrium-Orbis-Zuyd
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Atrium-Orbis-Zuyd
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Atrium-Orbis-Zuyd

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23584

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL51743.096.14
OMON	NL-OMON23584