

Een methodologische studie om 2-AG te karakteriseren als een potentiële farmacologische biomarker in gezonde mensen voor toekomstige klinische onderzoeken met een centrale MAGL-remmer

Gepubliceerd: 19-02-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

* Karakteriseren van het serum- en cerebrospinale vloeistof (CSF) tijdconcentratieprofiel van 2-AG, 1-arachidonoylglycero (1-AG) gedurende respectievelijk 24 uur en 16 uur.* Bepalen van de optimale bemonsteringsfrequentie van 2-AG, 1-AG voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50921

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Karakterisering van 2-AG als potentiële biomarker

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Neuropsychiatrische aandoeningen

Aandoening

Neuropsychiatric disease in general in particular for affective disorders such as anxiety and

depression

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag, Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 2-AG, Biomarker, Gezonde vrijwilligers, MAGL remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * CSF en plasma 2-AG

- * CSF en plasma 1-AG

Secundaire uitkomstmaten

- * CSF en plasma 2-AG and 1-AG

- * CSF BDNF

- * plasma ACTH

- * serum cortisol

- * serum prolactin

- * slaap duur, slaap begin tijd en tijd van wakker worden

- * slaapcycli: diep, licht, REM-fasen

- * BMI

- * totaal lichaamsvet

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het endocannabinoïde (eCB) -systeem is een ingewikkeld en goed bewaard biologisch systeem dat zich zowel in het centrale zenuwstelsel (CZS) als perifeer bevindt. Als gevolg hiervan is het betrokken bij een breed scala aan fysiologische processen, zoals emotieregulatie, voedingsgedrag, pijnsensatie, beloningsgedrag, glucosemetabolisme, geheugen en slaap.

Het endocannabinoïde systeem bestaat uit de G-proteïne gekoppelde receptoren (GPCR's) cannabinoïde receptor type 1 (CB1R) en cannabinoïde receptor type 2 (CB2R), hun endogene liganden 2-arachidonoylglycerol (2-AG) en N-arachidonylethanolamine (AEA of anandamide), evenals de enzymen die verantwoordelijk zijn voor de synthese en afbraak van deze moleculen. AEA en 2-AG zijn twee endocannabinoïden waarvan de rol uitgebreid is onderzocht in de context van CZS-stoornissen en ze worden gesynthetiseerd uit van membranen afgeleide lipidevoorlopers gekoppeld aan hun afgifte, terwijl afbraak plaatsvindt via vetzuuramidehydrolase (FAAH) en monoacylglycerol lipase (MAGL), respectievelijk. CB1R en CB2R zijn G-proteïne-gekoppelde receptoren en worden in bijna elk belangrijk systeem door het lichaam aangetroffen. Specifiek komt CB1R sterk tot expressie in het CZS, vooral in de cortex, hippocampus, amygdala, basale ganglia en cerebellum, terwijl CB2R vooral aanwezig is op immuuncellen. Ook speelt het eCB-systeem een ****cruciale modulerende rol** in synaptische plasticiteit en homeostase, en is het betrokken bij leren, geheugenvorming en stemmingsregulatie. Accumulerend bewijs ondersteunt in feite overspraak tussen eCB-signalering en de van de synaptische groeifactor afgeleide neurotrofe factor (BDNF) die wordt erkend als een belangrijke speler in hersenneurogenese en synaptische plasticiteit. Samen ondersteunen verschillende onderzoekslijnen zich gericht op het eCB-systeem bij de behandeling van neuropsychiatrische aandoeningen in het algemeen, en in het bijzonder voor affectieve stoornissen zoals angst en depressie.

Agonisten, antagonist en inverse agonisten, die willekeurig en / of krachtig de functie van CB1R's activeren of remmen, kunnen de normale endocannabinoïde-gemedieerde functie in niet-doelwitcellen verstoren, met ongewenste klinische effecten als resultaat. In tegenstelling tot het direct richten op CB1R's, wordt verwacht dat selectieve remming van de afbraak-enzymen FAAH of MAGL de endocannabinoïde concentraties verhoogt, wat een meer subtiele modulatie van het eCB-systeem mogelijk maakt. Het is opmerkelijk dat FAAH- en MAGL-remming afhankelijk zijn van 2 verschillende mechanismen. 2-AG, het belangrijkste substraat voor MAGL, is in significant hogere concentraties (d.w.z. 2 orden van grootte hoger) in de hersenen aanwezig in vergelijking met anandamide; 2-AG is met name de meest voorkomende endogene agonist van cannabinoïde receptoren in het lichaam. JNJ-69095897 is een selectieve, omkeerbare, centraal actieve, niet-competitieve remmer van MAGL die momenteel in preklinische ontwikkeling is. Er worden momenteel verschillende klinische onderzoeken gepland bij verschillende menselijke populaties.

Farmacodynamische biomarkers zijn cruciaal in first-in-human (FIH) -studies,

omdat ze dosiskeuze en veiligheidsbeslissingen kunnen sturen op basis van het aantonen van doelgerichtheid. Methodologische en technische problemen met betrekking tot de biomarker kunnen echter onbewust de validiteit ervan beïnvloeden. Het circadiane ritme of externe factoren zoals slaap of dieet kunnen bijvoorbeeld als versturende factoren werken door de biomarkerconcentraties te beïnvloeden. Dergelijke uitdagingen worden ook geconfronteerd bij het overwegen van 2-AG als een farmacologische biomarker voor gebruik in toekomstige vroege fase klinische onderzoeken met JNJ-69095897. Ten eerste vertonen 2-AG en AEA, en mogelijk verwante endogene stoffen arachidonzuur (AA) en prostaglandine E2 (PGE2) niveaus circadiane veranderingen in plasma, en zouden een vergelijkbaar profiel kunnen vertonen in de cerebrospinale vloeistof (CSF), maar dit is momenteel niet bekend. Ten tweede, aangezien CSF de bron is van 2-AG die het dichtst bij het beoogde doelwit van MAGL-remmers ligt, wordt verwacht dat het de meest relevante informatie over 2-AG als farmacologische biomarker oplevert. Het verkrijgen van CSF omvat echter een relatief invasieve procedure die plaatsing van een intrathecale katheter op de lumbale locatie en seriële CSF-bemonstering vereist [21]. Daarom is het meest optimale CSF-bemonsteringsschema vereist om de belasting voor proefpersonen te minimaliseren. Ten derde is het niet zeker dat perifere 2-AG daadwerkelijk 2-AG weerspiegelt in de liquor, en het is onduidelijk of circadiane variatie even prominent aanwezig is in de liquor. Ten vierde is 2-AG in vitro chemisch onstabiel en daarom vatbaar voor moleculaire herschikking tot een thermodynamisch stabielere isomeer 1-AG daarna. Ten vierde maakt de intieme relatie tussen het eCB-systeem en neurovegetatieve functies zoals slaap en stress enerzijds, en homeostase en neuroplasticiteit anderzijds, het belangrijk om 2-AG te interpreteren in de context van neuro-endocriene en / of groeifactoren die maken deel uit van de georkestreerde circadiane oscillatie. Hoewel rigoureuze laboratoriummaatregelen zoals vooraf gedefinieerde maaltijden en slaaptijden worden ingevoerd, blijft het cruciaal om hypothalamus-hypofyse-bijnier (HPA) activiteit en groeifactoractiviteit om 2-AG adequaat te valideren als een farmacologische biomarker voor MAGL-remmers.

Samenvattend is grondig onderzoek dat 2-AG en zijn mogelijke beïnvloeders kenmerkt, gerechtvaardigd voordat 2-AG kan worden beschouwd als een valide en betrouwbare farmacologische biomarker voor MAGL-remming. De huidige studie is daarom bedoeld om 2-AG in zowel centrale als perifere compartimenten te karakteriseren als een potentiële farmacologische biomarker bij gezonde menselijke proefpersonen, om aldus onze toekomstige klinische proof of concept-onderzoeken met de centrale MAGL-remmer JNJ-69095897 te informeren.

Doel van het onderzoek

- * Karakteriseren van het serum- en cerebrospinale vloeistof (CSF) tijdconcentratieprofiel van 2-AG, 1-arachidonoylglycerol (1-AG) gedurende respectievelijk 24 uur en 16 uur.
- * Bepalen van de optimale bemonsteringsfrequentie van 2-AG, 1-AG voor toekomstige studies.

* Vastellen of 2-AG en 1-AG in CSF een dagritme vertonen.

Onderzoeksopzet

Exploratieve methodologische observationele studie met gezonde vrijwilligers

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit exploratieve onderzoek heeft geen (therapeutisch) voordeel voor gezonde proefpersonen. Hun deelname is echter van groot belang voor de ontwikkeling van geneesmiddelen van IMP's gericht op het eCB-systeem, zoals JNJ-69095897. De enige risico's die de proefpersonen zijn van de studieprocedures, in dit geval vooral gerelateerd aan het inbrengen en verwijderen van de spinale katheter.

Het meest belastende deel van de studie bestaat uit het inbrengen van de katheter, de herhaalde bemonstering en herhaalde bloedmonsters.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
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)

- Gezonde, mannelijke en vrouwelijke proefpersonen tussen de 25 en 65 jaar, inclusief. Voor cohort 2 tussen de 40 en 75 jaar, inclusief.
- Vrouwelijke deelnemers moeten postmenopauzaal zijn of moeten voor minstens 6 maanden hormonale anticonceptie gebruiken die de menstruatiecyclus reguleert.
- Proefpersonen moeten een BMI hebben tussen $> 18,0$ en $30,0 \text{ kg / m}^2$, inclusief ($\text{BMI} = \text{gewicht} / \text{lengte}^2$).
- De proefpersoon moet gezond zijn op basis van lichamelijk onderzoek, medische geschiedenis, vitale functies en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG). Kleine afwijkingen in het ECG, die door de onderzoeker als niet klinisch significant worden beschouwd, zijn aanvaardbaar.
- De proefpersonen moeten gezond zijn op basis van klinische laboratoriumtests die bij screening zijn uitgevoerd. Als de resultaten van het serumchemiepanel, hematologie of urineonderzoek buiten de normale referenties vallen, mag de proefpersoon alleen deelnemen als de onderzoeker vindt dat de afwijkingen niet klinisch significant zijn. Dit moet vastgelegd worden in de brondocumenten van de proefpersoon en het document moet geparafeerd worden door de deelonderzoeker.
- De proefpersonen moeten bereid zijn zich te houden aan de eisen en beperkingen die in het protocol zijn gespecificeerd.
- Elke proefpersoon moet een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) ondertekenen dat aangeeft dat hij of zij het doel en de procedures die vereist zijn voor het onderzoek begrijpt en bereid is om aan het onderzoek deel te nemen.
- Proefpersonen moeten bereid zijn om gedurende 16 ± 2 uur intrathecale inbrenging van de spinale katheter te ondergaan.
- Proefpersonen moeten akkoord gaan zware inspanning te vermijden vanaf de keuring tot aan de laatste dag in de kliniek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangere vrouwen.
- Een klinisch relevante psychiatrische stoornis in het verleden of heden, ingedeeld volgens DSM-IV of DSM 5, met name stemmingsstoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen.

- De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholgebruiksstoornis volgens DSM-IV of DSM 5 binnen 12 maanden voor screening of heeft een positief testresultaat (s) voor alcohol en / of misbruik van drugs (inclusief maar niet beperkt tot: opiaten (inclusief methadon), cocaïne, amfetaminen, methamfetaminen, cannabinoïden, barbituraten en benzodiazepinen) bij screening of opname in de klinische afdeling.
- Significante stollingsafwijking (bijv. Hemofilie, trombocytenaantallen lager dan de ondergrens van normaal of klinisch significante verhoging van PT of PTT bij screening), of als u een medische aandoening heeft die behandeling met een anticoagulans (bijv. Warfarine) of met twee of meer plaatjesaggregatieremmers vereist . Bloedplaatjesaantallen tussen 125.000 en 150.000 / microliter zijn toegestaan **zolang de onderzoeker bevestigt dat er geen bewijs is van huidige bloedingsdiathese of coagulopathie.
- De proefpersoon heeft bij fundoscopie afwijkingen die duiden op een verhoogde intracranieële druk (ICP), tenzij de hoofdonderzoeker dit als veilig beoordeeld wanneer er geen verder bewijs aanwezig is dat op ICP wijst.
- Voorgeschiedenis van klinisch significante rugpathologie en / of rugletsel (bijv. Degeneratieve ziekte, spinale misvorming of spinale chirurgie) die vatbaar kunnen zijn voor complicaties of technische problemen met de spinale katheter.
- De proefpersoon rookt sigaretten (of gelijkwaardig) en / of heeft op nicotine gebaseerde producten gebruikt binnen 3 maanden voorafgaand aan het inbrengen van de spinale katheter; een positieve cotinine test bij de keuring en bij aankomst in de kliniek.
- Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van heparine-allergie.
- De proefpersoon heeft de afgelopen 6 maanden grote veranderingen in zijn levensstijl ondergaan: aanzienlijk gewichtsverlies > 5 kg of is begonnen met een specifiek dieet dat mogelijk kan leiden tot gewichtsverlies.
- Kwetsbare personen (bijvoorbeeld een persoon in detentie of een persoon onder voogdij).
- De proefpersoon kan de toestemmingsformulieren niet lezen en begrijpen, de studiegerelateerde procedures voltooien en / of communiceren met het studiepersoneel.
- Ongeschikte aders voor canulatie en / of herhaalde venapunctie.
- Diagnose of vermoeden van een slaapstoornis in de afgelopen 6 maanden of actuele klachten over slaapstoornissen, onregelmatig slaapschema of ploegendienst; gewone dutjes overdag; reizen door tijdzones in de afgelopen 4 weken of symptomen overdag die te wijten zijn aan onbevredigende slaap.
- Gebruik van een receptgeneesmiddel en / of vrij verkrijgbaar geneesmiddel dat de slaapgewoonten beïnvloedt (zoals benzodiazepinen, melatonine) of incidenteel gebruik (laatste 6 maanden) van cannabis (in al zijn vormen inclusief het gebruik van cannabidiol (CBD)).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-04-2021

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2021

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

ID: 26589

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL75602.056.20
OMON	NL-OMON26589