

Beoordeling van mitochondriale functiemetingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson en gezonde vrijwilligers om nieuwe potentiële biomarkers te identificeren.

Gepubliceerd: 14-08-2024 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Het primaire doel van deze fase 0-studie is het beoordelen van de variabiliteit van mitochondriale functiemetingen bij gezonde vrijwilligers en PD-patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56963

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mitochondriale functiemetingen bij patiënten met de ziekte van Parkinson

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Lucy Therapeutics, CHDR en Lucy therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, GBA-mutaties, Mitochondriale functies, Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Karakteriseren van de dagelijkse, intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van de mitochondriale functie in de hersenen gemeten met 31-P MRS van beginnende Parkinson patienten, laat beginnende Parkinson-patiënten, Parkinson-patiënten met een GBA-mutatie en gezonde vrijwilligers.

Secundaire uitkomstmaten

Karakteriseren van de dagelijkse, intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van de mitochondriale functie gemeten in perifere mononucleaire bloedcellen of volbloed van beginnende Parkinson-patiënten, late Parkinson-patiënten, GBA-mutatie Parkinson-patiënten en gezonde vrijwilligers.

Karakteriseren van de dagelijkse, intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van circulerende biomarkers in bloedplasma van beginnende Parkinson-patiënten, laat beginnende Parkinson-patiënten, Parkinson-patiënten met een GBA-mutatie en gezonde vrijwilligers.

Karakteriseren van de dagelijkse, intra-individuele en inter-individuele variabiliteit van de mitochondriale functie in de huid van beginnende Parkinson-patiënten, laat beginnende Parkinson-patiënten, Parkinson-patiënten

met een GBA-mutatie en gezonde vrijwilligers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson (PD) is een progressieve, neurodegeneratieve ouderdomsaandoening die zowel de motorische als cognitieve functie aantast. De kernpathologie van Parkinson is degeneratie van de dopaminerge neuronen in de middenhersenen (substantia nigra pars compacta), wat leidt tot een dopaminetekort in het striatum. De ontregeling in dit dopaminecircuit leidt tot de ontwikkeling van zowel motorische symptomen als niet-motorische symptomen zoals autonome disfunctie, slaapstoornissen, depressie, gastro-intestinale disfunctie, incontinentie en cognitieve stoornissen. Bij laat ontstane idiopathische PD en dominant overgeërfde genetische varianten gaat de degeneratie van neuronen gepaard met de vorming van intraneuronale Lewy inclusion bodies.

Inzicht in de functie en disfunctie van PD-geassocieerde genproducten hielp bij het ophelderen van de onderliggende mechanismen die leiden tot neuronale celdood. Toenemend bewijs wees erop dat PD-geassocieerde genen direct of indirect de mitochondriale functie beïnvloeden. Verschillende aspecten van de mitochondriale functie lijken te worden aangetast, waaronder membraanpotentiaal, productie van reactieve zuurstofspecies (ROS), importdefecten, disfunctie van elektronentransportketen (ETC) complexen, adenosinetrifosfaat (ATP) niveaus en onevenwichtigheden in Ca^{2+} homeostase.

Daarom biedt verbetering van de mitochondriale functie belangrijke doelen voor nieuwe therapeutische middelen voor PD-patiënten. Om de werkzaamheid en doelgerichtheid van deze therapeutische middelen te beoordelen, moeten er geschikte biomarkers beschikbaar zijn. Er zijn verschillende manieren om de mitochondriale functie te beoordelen, ^{31}P -fosfor magnetische resonantie spectroscopie (^{31}P -MRS) is een manier om de mitochondriale functie in vivo te beoordelen (van Diemen et al., 2021). Het opnemen van een visuele stimulus in ^{31}P -MRS studies heeft specifieke verschillen aangetoond tussen patiënten met PD en gezonde controlepersonen, met name in de herstelfase na stimulatie (Rango et al., 2006, 2020). Flow-mediated skin fluorescence (FMSF) biedt een niet-invasieve methode om de mitochondriale functie te beoordelen en is onlangs gebruikt om verschillen aan te tonen bij patiënten met primaire mitochondriale ziekte (van Kraaij et al., 2023). Daarnaast kan mitochondriale disfunctie worden beoordeeld via circulerende biomarkers of door het beoordelen van mitochondriale functie in volbloed en perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC's) (van Kraaij et al., 2023).

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze fase 0-studie is het beoordelen van de variabiliteit van mitochondriale functiemetingen bij gezonde vrijwilligers en PD-patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-interventionele fase 0, methodevalidatiestudie van biomarkers voor beoordeling van dag-tot-dag en inter-individuele en intra-individuele variabiliteit van metingen. Deelnemers bezoeken CHDR op dag 1 en 7 (tot dag 28). Iedere dag worden mitochondriale functiemetingen uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een niet-interventionele biomarkerstudie. Er worden geen onderzoeksgeneesmiddelen toegediend. Biomarkers zullen worden beoordeeld met 31P-MRS of via bloedafname. Alle bloedafnames worden uitgevoerd op de klinische onderzoeksafdeling en staan onder medisch toezicht van gekwalificeerd medisch personeel. 31P-MRS zal worden uitgevoerd in het universitair medisch centrum door gekwalificeerd personeel. De bloedafname, flow mediated skin fluorescence en de 31P-MRS worden beschouwd als procedures met een laag risico en de belasting voor de deelnemers in verband met de onderzoeksprocedures zal tot een minimum worden beperkt.

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 vrijwilligers:

1. Volwassen mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 50 jaar of ouder.
2. Gezonde gezondheidsstatus zoals gedefinieerd door afwezigheid van tekenen van enige significante actieve acute of chronische ziekte of aandoening na een gedetailleerde medische en chirurgische anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker,
3. Body mass index (BMI) tussen 18-32 kg/m², inclusief.
4. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gezien informed consent document waaruit blijkt dat de proefpersoon is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (bijv. oraal anticonceptiemiddel, condoomgebruik, spiraaltje, onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) tijdens het onderzoek.

Parkinsonpatiënten

6. Volwassen mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 50 jaar of ouder met een bevestigde diagnose van de ziekte van Parkinson (Hoehn en Yahr graad 1-3)
7. Gezonde gezondheidsstatus zoals gedefinieerd door afwezigheid van tekenen van enige significante actieve acute of chronische ziekte of aandoening volgend op (afgezien van de ziekte van Parkinson) een gedetailleerde medische en chirurgische anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitale functies, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie en urineonderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker,
8. BMI tussen 18-32 kg/m², inclusief.

9. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en getuigd informed consent document dat aangeeft dat de proefpersoon is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens het onderzoek een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (bijv. oraal anticonceptiemiddel, condoomgebruik, spiraaltje, onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gezonde proefpersonen

1. Handelsonbekwaamheid of onvermogen om de vereisten van het onderzoek te begrijpen of eraan te voldoen
2. Klinisch significante bevindingen zoals bepaald door het afnemen van de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG, laboratoriumbevindingen en vitale functies
3. Vrouwelijke deelnemer is zwanger of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek.
4. Een urine drugtest hebben die illegale drugs detecteert (morfine, benzodiazepinen, cocaïne, amfetamine, THC) of een positieve alcohol ademtest bij de screening. Een positieve urine drugtest voor voorgeschreven medicatie is toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker.
5. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of antilichaam tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV Ab) bij screening.
6. Gebruiken, gemiddeld, >8 eenheden per dag van (methyl)xanthines (bijv. koffie, thee, cola, chocolade) en zijn niet in staat zich daarvan te onthouden tijdens elk verblijf in de CHDR kliniek.
7. Geschiedenis of klinische aanwijzingen van drugsmisbruik
8. Geschiedenis (binnen 3 maanden na screening) van alcoholgebruik van gemiddeld meer dan 2 standaarddranken per dag. Onwil of onvermogen om zich te onthouden van alcoholgebruik ten minste 24 uur voor de screening en voor elk gepland bezoek.
9. Roken van >5 sigaretten/dag of gelijkwaardig en het zich niet willen of kunnen onthouden van tabaksgebruik binnen 12 uur voor elk bezoek tot het einde van dat bezoek.
10. Bloedverlies $\geq$ 500 ml binnen 3 maanden voor de screening.
11. Aanwezigheid van contra-indicaties voor het laten uitvoeren van MRI-scans met checkerboard stimulus (bijv. claustrofobie, pacemaker, intracraniële clips, diepe hersenstimulatie, fotosensitieve epilepsie etc.).
12. Deelname aan een klinische studie met een geneesmiddel voor onderzoek binnen 90 dagen voor screening of meer dan 4 keer binnen een jaar.
13. Een gezichtsscherpte lager dan -10 of hoger dan +10
14. Niet in staat zijn om 30-60 minuten stil en plat op de rug te liggen.

Patiënten met de ziekte van Parkinson

15. Handelsonbekwaamheid of onvermogen om de vereisten van het onderzoek te begrijpen of eraan te voldoen

16. Alle bekende PD-gerelateerde genmutaties, behalve GBA-mutatie.

17. Wonen in een verpleeghuis of verzorgingshuis

18. Klinisch significante bevindingen zoals vastgesteld op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, laboratoriumresultaten en vitale functies, anders dan de ziekte van Parkinson.

19. Elke huidige, klinisch significante, bekende medische aandoening anders dan de ziekte van Parkinson. Patiënten met een diagnose van andere neurologische ziekten dan de ziekte van Parkinson, waaronder de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Huntington, vasculaire dementie, progressieve supranucleaire gaze palsy, multipele systeematrofie, door geneesmiddelen geïnduceerd parkinsonisme, essentiële tremor, primaire dystonie, epilepsie, enz. die door de onderzoeker klinisch relevant worden geacht.

20. Vrouwelijke deelnemer is zwanger of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek.

21. Een urinedrugsscreening hebben die illegale drugs (morfine, benzodiazepinen, cocaïne, amfetamine, THC) of positieve alcoholademtest bij de screening aantoonst. Een positieve urine drugtest voor voorgeschreven medicatie is toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker.

22. Positief HBsAg, HCV Ab, of HIV Ab bij screening.

23. Gebruiken, gemiddeld, >8 eenheden per dag van (methyl)xanthines (bijv. koffie, thee, cola, chocolade) en zijn niet in staat om zich te onthouden van gebruik tijdens elk verblijf in de CHDR kliniek.

24. Geschiedenis of klinische aanwijzingen van drugsmisbruik

25. Geschiedenis (binnen 3 maanden na screening) van alcoholgebruik van gemiddeld meer dan 2 standaarddranken per dag. Onwil of onvermogen om zich te onthouden van alcoholgebruik ten minste 24 uur voor de screening en voor elk gepland bezoek.

26. Roken van >5 sigaretten/dag of gelijkwaardig en het zich niet willen of kunnen onthouden van tabaksgebruik binnen 12 uur voor elk bezoek tot het einde van dat bezoek.

27. Bloedverlies $\geq$ 500 ml binnen 3 maanden voor de screening.

28. Aanwezigheid van een contra-indicatie voor het laten uitvoeren van MRI-scans met checkerboard stimulus (bijv. claustrofobie, pacemaker, intracraniele clips, diepe hersenstimulatie, fotosensitieve epilepsie etc.).

29. Deelname aan een klinische studie met een geneesmiddel voor onderzoek binnen 90 dagen voor screening of meer dan 4 keer binnen een jaar.

30. Een oogsterkte lager dan -10 of hoger dan +10

31. Niet in staat zijn om 30-60 minuten stil en plat op de rug te liggen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 29-10-2024

Aantal proefpersonen: 32

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2024

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2025

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	NL86774.056.24