



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical pharmacological aspects of mitochondrial function in muscle

Diemen, M.P.J. van

Citation

Diemen, M. P. J. van. (2021, January 27). *Clinical pharmacological aspects of mitochondrial function in muscle*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3134870>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3134870>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3134870> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Diemen, M.P.J. van

Title: Clinical pharmacological aspects of mitochondrial function in muscle

Issue Date: 2021-01-27

NEDERLANDSE SAMENVATTING

ANATOMIE, GENEN EN... ENERGIE

Andries Vesalius (1516-1564), beter gekend als Andreas Vesalius, heeft in 1543 de fundamenteën gelegd voor de Westerse geneeskunde door de mens anatomisch in te delen in verschillende organen. Ziektes konden hierdoor verklaard worden door een probleem in een specifiek orgaan. Later, ontdekte Gregor Johann Mendel (1822-1884) omstreeks 1863 erfelijkheid, wat Mendeliaanse overerving zou gaan heten. Deze theorie werd aangevuld met genetica en leidde tot het fenomeen van genetische erfelijkheid van ziekte. Als ziekte niet hierdoor kon worden verklaard, dan kwam het door invloeden vanuit de omgeving.

Met Mendeliaanse geneeskunde kunnen acute klachten nu met succes worden gediagnosticeerd en behandeld, maar dit geldt niet voor de meeste ouderdomsziektes. Dit komt, omdat naast anatomie en genetica een derde ingrediënt niet in acht wordt genomen: energie. Mitochondriën, de energiefabriekjes binnen de cellen, zorgen voor 90% van deze energiebehoefte en worden voor alles wat het lichaam doet ingezet (ook voor het lezen van dit proefschrift). Mitochondriën hebben een eigen set van genen, die coderen voor de bouwstenen van de energieketen, waarmee mitochondriën via energievoorziening dus een grote invloed uitoefenen op de rest van het lichaam. Douglas Wallace heeft als een van de eersten aangetoond dat dit inderdaad het geval is bij bepaalde ziektes. Ouderdomsziektes en veroudering kunnen worden verklaard vanuit het niet goed functioneren van mitochondriën. Helemaal niet werkende mitochondriën zorgen voor sterfte na de geboorte of vroeg in de kindertijd, terwijl het verslijten van mitochondriën tijdens het leven zorgt voor veroudering. Weefsels met de hoogste energiebehoefte zijn de eerste die hier last van krijgen. De hersenen zijn grootverbruikers van energie en het is daarom niet vreemd dat mitochondriële dysfunctie voorkomt bij de meeste degeneratieve hersenaandoeningen.

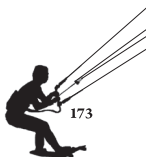
Het centrale thema van dit proefschrift was mitochondriële dysfunctie bij veroudering van spieren en hersenen en de rol binnen klinische farmacologie. Mitochondriën worden steeds vaker gezien als een aangrijpingspunt voor geneesmiddelen, maar het lukt nog niet goed om de goede effecten bij proefdieren ook bij mensen te laten zien.

Sarcopenie is de term voor veroudering van spieren, waarbij kracht en spiermassa dramatisch afneemt. Veel sarcopenische ouderen vallen hierdoor, wat vaak leidt tot een gebroken heup en sterfte. Het is aangetoond dat mitochondriën in sarcopenische spieren niet goed werken en er wordt ook gedacht dat spieren juist

door mitochondriële dysfunctie aftakelen. In **Hoofdstuk 2** van dit proefschrift hebben we mitochondriële functie binnen sarcopenische ouderen onderzocht met een gespecialiseerde MRI scanner om te zien hoe sarcopenie ontstaat en wat er gedaan kan worden ter preventie. We kwamen erachter dat mitochondriën veel minder goed werkten bij zwakkere ouderen met weinig lichaamsbeweging in de fase voor sarcopenie dan bij gezonde ouderen met veel lichaamsbeweging. Dit betekent ten eerste dat mitochondriële dysfunctie een grote rol speelt in het ontstaan van sarcopenie en ten tweede dat sarcopenie wellicht voorkomen kan worden door mitochondriën gezond te houden met een geneesmiddel. Verder onderzoek moet dit uitwijzen. Interessant was dat knijpkracht zelfs beter correleerde met mitochondriële functie dan de MRI scanner, wat overeenkomt met de gedachte dat mitochondriële dysfunctie in het hele lichaam voorkomt en knijpkracht een eenvoudige, maar waardevolle meting maakt voor algemeen spierverval binnen ouderen. Het tekort aan lichaamsbeweging bij de zwakkere ouderen zorgt waarschijnlijk voor het slechter werken van mitochondriën. Dit maakt lichaamsbeweging een belangrijke factor in het voorkomen van mitochondriële dysfunctie.

In **Hoofdstuk 3** hebben we gekeken of mitochondriële functie een rol speelt bij het herstel na een knievervangingsoperatie. We maakten hierbij gebruik van stappentellers en zagen dat het herstel in dagelijkse stappen na de operatie kon worden voorspeld door het combineren van mitochondriële functie, knijpkracht en lichaamsbeweging voor de operatie. Het voorspellen en meten van herstel na een knievervangingsoperatie is erg belangrijk, omdat een groot deel van de patiënten niet tevreden is na de operatie en ook veel patiënten minder actief zijn dan verwacht. Als orthopedisch chirurgen van tevoren kunnen voorspellen hoe een patiënt het na de operatie gaat doen, dan kunnen ze het revalidatieproces aanpassen met meer of minder fysiotherapie en kunnen patiënten een beter beeld krijgen wat te verwachten. Knijpkracht en dagelijkse stappen kunnen makkelijk gemeten worden, aangezien tegenwoordig bijna alle (oudere) patiënten een smartphone met GPS hebben.

In **Hoofdstuk 4** hebben we aangetoond dat mitochondriële functie kan worden verlaagd met simvastatine, een veelgebruikte cholesterolremmer, en dat dit effect weer deels omgekeerd kan worden met ubiquinol, een belangrijke stof voor de werking van de energieketen binnen mitochondriën. Het doel van het onderzoek was om bij gezonde proefpersonen de mitochondriële functie wat te verlagen, zodat nieuwe geneesmiddelen voor mitochondriële dysfunctie effectief en veilig kunnen worden uitgetest in mensen. Simvastatine beïnvloedt niet alle eiwitten binnen de mitochondriële energieketen, waardoor kennis over de werking van toekomstige geneesmiddelen nodig is voordat ze in dit model uit te testen.



Het mooie aan dit model is dat mitochondriën voldoende worden beïnvloed om geneesmiddelen te testen, maar dat patiënten er bijna geen bijwerkingen aan ondervinden. Cyanide is bijvoorbeeld ook een goed middel om mitochondriële dysfunctie in induceren, maar is om deze reden levensgevaarlijk.

In **Hoofdstuk 5** hebben we een geneesmiddelenonderzoek uitgevoerd met het nieuwe middel SBT-020 bij een groep patiënten met de ziekte van Huntington, een slopende ziekte, die zorgt voor dementie, bewegingsstoornissen en depressie. SBT-020 werkt door de energieketen binnen de mitochondriën te stabiliseren en heeft bij proefdieren al veel goede resultaten opgeleverd. Om de juiste dosis te vinden hebben we eerst gedurende een week het middel getest en daarna gedurende 4 weken om een goed beeld te krijgen van het effect. De mitochondriële functie werd met een MRI scanner gemeten in kuitspieren en in de hersenen en in witte bloedcellen. SBT-020 was een veilig middel met voornamelijk bijwerken tijdens het injecteren onder de huid, maar zorgde niet voor een verbetering in mitochondriële functie.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de uitkomsten van mitochondriële functie in kuitspier, in witte bloedcellen en in de hersenen - van dezelfde groep patiënten met de ziekte van Huntington - met elkaar vergeleken om te onderzoeken of mitochondriële dysfunctie in dezelfde mate voorkomt binnen verschillende weefsels. We vonden geen correlatie tussen mitochondriële functie in verschillende weefsels, maar wel dat mitochondriële in de hersenen een significante correlatie had met klinische functie. Alhoewel SBT-020 geen effect had op mitochondriële functie, speelt mitochondriële functie binnen patiënten met de ziekte van Huntington toch een veelbelovende rol in een toekomstige behandeling.

In **Hoofdstuk 7** bespraken we een aantal veel voorgeschreven medicijnen en de bijwerkingen op de mitochondriën hiervan (mitotoxiciteit). Ook bespraken hoe we mitochondriële functie kunnen meten in de levende proefpersoon. Mitotoxiciteit is sinds kort een begrip binnen de farmaceutische industrie en heeft er al voor gezorgd dat bekende geneesmiddelen (zoals fenformin en buformine) van de markt werden gehaald. Tegenwoordig wordt er al routinematig in het lab getest op mitotoxiciteit. In de klinische fase, als de middelen worden getest in mensen, wordt gebruik gemaakt van een gespecialiseerde MRI scanner (³¹P-MRS) om mitochondriële functie te meten. Andere methoden, waar wij veel metingen mee hebben gedaan zijn de mitochondriële membraan spanning ($\Delta\psi_m$) in witte bloedcellen, zuurstof verbruik in spier (NIRS) en zuurstofverbruik direct in mitochondriën (ppIX-TSLT). ppIX-TSLT maakt gebruik van het terugkaatsen van licht door protoporfyrine, waarvan de snelheid zuurstof afhankelijk is. Door

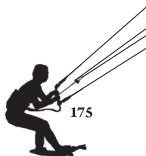
gebruik te maken van een laser en het terugkaatsen hiervan te meten kan men het zuurstof verbruik meten. Tijdens de studie met simvastatine bij gezonde proefpersonen kon mitochondriële dysfunctie goed worden gemeten via de mitochondriële membraan spanning in witte bloedcellen, maar niet via zuurstof verbruik in spier of mitochondriën.

Toekomstperspectief: ontwikkeling van geneesmiddelen voor een betere mitochondriële functie

De ontwikkeling van geneesmiddelen met een positief effect op mitochondriële functie is in volle gang en er zijn al meerdere middelen, die op celculturen in het lab en bij proefdier-modellen goede effecten tonen. Het aantonen van effecten in mensen is echter nog moeilijk, omdat het gewenste effect (de ernst van ziekte verlagen) erg moeilijk is in ziektes waarbij mitochondriële dysfunctie een rol speelt. Om toch aan te kunnen tonen dat een kandidaatsmiddel een gunstig effect heeft kunnen daarom proof-of-pharmacology modellen in gezonde vrijwilligers, zoals het simvastatine-ubiquinol model (beschreven in Hoofdstuk 4) worden ingezet. In dit model kan de ernst van mitochondriële dysfunctie worden versterkt door de dosis simvastatine te verhogen (naar 80mg ipv 40mg) of om de behandelduur van simvastatine te verlengen naar 2 maanden om zo een meer chronische (ouderdoms) aandoening na te bootsen.

Toekomstperspectief: mitochondriële dysfunctie binnen neurodegeneratieve ziektes

Mitochondriële dysfunctie is een gemeenschappelijk kenmerk binnen de verschillende neurodegeneratieve ziektes (Ziekte van Alzheimer/Parkinson/Huntington etc.) en vormt een belangrijke strategie voor farmacologische therapie. Het aantonen van een gunstig effect op klinische functie is echter lastig, omdat gedane schade vaak niet kan worden teruggedraaid en het remmen van verdere schade pas merkbaar wordt na een lange tijd behandelen. Het normaliseren van mitochondriële functie zou veel sneller kunnen gaan, waardoor het monitoren van mitochondriële functie een betere strategie is. Het meten van mitochondriële functie binnen de hersenen is momenteel nog beperkt tot gespecialiseerde MRI van de visuele cortex, maar geeft niet een hele robuuste meting zoals in kuitspieren. Daarom zou er gezocht moeten worden naar specifieke biomarkers in hersenvocht, zoals FGF-21, een marker voor mitochondriële stress.



Toekomstperspectief: mitochondriën in spier behandelen om metabolisme te beïnvloeden

Spierweefsel is als een orgaan niet enkel belangrijk voor beweging maar is ook hormonaal actief in communicatie naar de lever en vetweefsel via myokines (spier-specifieke cytokines). Myokines hebben een sturende rol binnen het metabolisme en zijn een tegenhanger van adipokines (vet-specifieke cytokines). Lichaamsbeweging zorgt voor een gezonde balans tussen de twee en een sedentaire levensstijl zorgt juist voor een disbalans. Het is al uitgebreid bewezen dat een actieve levensstijl een gunstig effect heeft op veel verschillende ziekten zoals diabetes, depressie, bepaalde types kanker en neurodegeneratieve aandoeningen. Een sedentaire levensstijl zorgt juist voor een toename van die ziektes. Het zou daarom geen gek idee zijn dat artsen lichaamsbeweging zouden kunnen voorschrijven aan patiënten. Een afname van spiermassa (sarcopenie) kan ervoor zorgen dat de adipokine-myokine wordt verstoord, met een beïnvloeding van het metabolisme. Lichaamsbeweging is niet altijd mogelijk – bijvoorbeeld tijdens een ziekenhuisopname – waardoor er een rol bestaat voor het farmacologisch verbeteren van mitochondriële functie in spier. De link tussen mitochondriële functie en metabolisme nodigt uit tot een holistische blik op het lichaam en leidt weg van het denken in verschillende organen. Toekomstig onderzoek zou zich moeten focussen op andere invloeden van myokines en het gebruik ervan in behandelen van complexe en ouderdomsziektes.