

De functionele gevolgen van de 57 kb deletie voor de TRPV1-receptor in cystinose patiënten

Gepubliceerd: 14-05-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van deze studie is om te achterhalen of de deletie van de 2 eerst niet-coderende exonen van het TRPV1 gen ook gevolgen heeft voor de werking van de TRPV1-receptor. Dit zullen we doen door middel van volgende objectieven: 1. Het vergelijken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39916

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werking van TRPV1 in cystinose patiënten

Aandoening

- Nier- en urinewegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

nierziekte, Syndroom van Fanconi

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KULeuven

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 57 kb deletie, Capsaïcine, Cystinose, TRPV1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Verandering in dermal doorbloeding in respons op topical capsaïcine applicatie over de tijd
2. Verschil in huidgevoeligheid (pijn- en sensitiviteitsgrens) na applicatie van capsaïcine tussen cystinose patiënten, homozygoot en heterozygoot voor de 57 kb deletie, en controles
3. Verschil in temperatuursgevoeligheid (pijngrens) tussen cystinose patiënten, homozygoot en heterozygoot voor de 57 kb deletie, en controles

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystinose is een zeldzame autosomale recessieve aandoening, gekarakteriseerd door de abnormale accumulatie van cystine in de lysosomen. Deze accumulatie komt voor in bijna alle cellen en weefsels zoals de conjunctiva, cornea, lever, milt, lymfe knopen, hersenen en nieren. De meest voorkomende en ernstige vorm is infantiele nefrotische cystinose. Patiënten zijn meesten asymptomatisch bij geboorte, maar op de leeftijd van 6 maanden presenteren zij zich met groeiachterstand, overgeven, constipatie, polyurie, abnormale dorst, dehydratatie en soms rickets. Cystinose wordt meestal veroorzaakt door mutaties in het cystinosin gen (CTNS). De meestvoorkomende mutatie, aanwezig in ongeveer 50% van de patiënten, is een 57-kb deletie. Deze deletie verwijdert de eerste 9 exonen en een deel van exon 10 van het CTNS gen. Exon 10 van het CTNS gen is een upstream 5' regio die codeert voor CARKL gen en ook voor de eerste 2 niet-coderende exons van de transient receptor potential channel, vanilloid subfamily member 1 (TRPV1) gen.

TRPV1 komt vooral tot expressie in zenuwcellen en wordt geactiveerd door hitte ($>43^{\circ}\text{C}$) en chemische stimuli. Een van deze chemische stimuli is capsaïcine, de hoofdingrediënt van chili pepers. De activatie van TRPV1 door capsaïcine veroorzaakt de vrijzetting van verschillende neuropeptides zoals het calcitonin gene-related peptide (CGRP). Dit resulteert in een response van de mastcellen, immuuncellen en gladde spiercellen waardoor de huid roodheid (door vasodilatatie) en allodynie (i.e. hypersensitiviteit aan warmte en aanraking) zal vertonen.

De hypothesen van dit onderzoek zijn de volgende:

1. De dermale doorbloeding in respons op topicaal aangebrachte capsaïcine is verminderd in cystinose patiënten, vergeleken met controles.
2. De huidgevoeligheid in respons op topicaal aangebrachte capsaïcine is verminderd in cystinose patiënten, vergeleken met controles.
3. De temperatuursgevoeligheid is verminderd bij cystinose patiënten, vergeleken met controles.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te achterhalen of de deletie van de 2 eerst niet-coderende exonen van het TRPV1 gen ook gevolgen heeft voor de werking van de TRPV1-receptor.

Dit zullen we doen door middel van volgende objectieven:

1. Het vergelijken van de dermale doorbloeding in respons op capsaïcine tussen cystinose patiënten, homozygoot en heterozygoot voor de 57 kb deletie en controles.
2. Het vergelijken van de huidgevoeligheid na toediening van capsaïcine tussen cystinose patiënten, homozygoot en heterozygoot voor de 57 kb deletie, en controles.
3. Het vergelijken van de temperatuursgevoeligheid tussen cystinose patiënten, homozygoot en heterozygoot voor de 57 kb deletie, en controles.

Onderzoeksopzet

Dit is een enkel-blinde studie die zal bestaan uit 1 visite van ongeveer 2 uur.

Gedurende deze visite zullen volgende testen uitgevoerd worden:

1. De capsaïcine test.

Tijdens deze test worden 3 rubberen ringetjes aangebracht op de volaire kant van de onderarm. In de 2 proximale ringetjes wordt een dosis van $1000\mu\text{g}/20\mu\text{L}$ (meerderjarigen) of $300\mu\text{g}/20\mu\text{L}$ (minderjarigen) capsaïcine toegediend. In het distale ringetje wordt placebo toegediend. Daarna wordt de verandering in dermale doorbloeding gemeten met behulp van Laser Doppler Perfusion Imaging op baseline (i.e. na 30 minuten acclimatizatie) en op 10, 20, 30 en 40 minuten na capsaïcine/placebo applicatie in elke ring.

2. De Von Frey test

Tijdens deze test wordt de huidgevoeligheid getest 40 min na applicatie van

capsaïcine getest met behulp van Von Frey filamenten. Von frey filamenten zijn gestandariseerde nylandraden van verschillende diktes, die gebruikt worden om de huidgevoeligheid voor mechanische stimuli te stesten.

3. Temperatuurtest

De temperatuursgevoeligheid zal getest worden door het aanbrengen van gradueel toenemende en afnemende temperaturen.

Inschatting van belasting en risico

-Topicale applicatie van capsaïcine veroorzaakt tijdelijke en lokale roodheid, jeuk, warmte en hypersensitiviteit van de huid. Dit kan als irriterend ervaren worden.

-Subjecten kunnen hypersensitiviteit van de huid ervaren tijdens de Von Frey test en temperatuurtest;

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grote plein zuid 8
Nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grote plein zuid 8
Nijmegen 6500 HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Blanke (Kaukasische) man of vrouw, ouder dan 8 jaar.
- De persoon is in staat en bereid om geïnformeerde toestemming te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Subject heeft huidafwijkingen op de onderarm die de studie zouden kunnen beïnvloeden;
- Subject heeft overvloedige haargroei op de binnenkant van de onderarm;
- Subject kan zich niet onthouden van overmatig te zonnen over het verloop van de studie en kan uw onderarmen niet afdekken gedurende 24 uur voorafgaand aan elke studieperiode;
- Subject kan zich niet onthouden van het gebruik van lotions, oliën, ontharingscrèmes of andere huidbehandelingen vanaf 7 dagen voorafgaand en tijdens de studie;
- een voorgeschiedenis van veelvuldige en/of ernstige allergische verschijnselen na inname de vruchten van de capsicum plant (vb chilipepers));
- Zwangerschap of borstvoeding;
- Elke situatie die de studie kan beïnvloeden, inclusief een voorspelbaar gebrek aan medewerking van de vrijwilliger;

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-01-2014
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL42764.091.12