

The vasoactieve rol van TRPV1, TRPA1 en TRPM3 in humane subcutane arteriën

Gepubliceerd: 04-07-2019 Laatste bijgewerkt: 20-06-2024

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken of activering van TRPV1, TRPA1 en TRPM3 door selectieve kanaalagonisten vasodilatatie induceert in menselijke dermale arteriën. Als het primaire doel wordt bereikt, is het secundaire doel om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON48401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar onderhuidse bloedvaatjes

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

pre-eclampsie, zwangerschapsvergiftiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Arterie, Farmacologie, Pre-eclampsie, Subcutaan vet(weefsel)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten:

- Contracties en relaxaties geïnduceerd door de agonisten, die zullen worden bestudeerd.
- Remming van deze contracties en relaxaties door de antagonisten, die zullen worden bestudeerd.

Middels deze in vitro studie hopen wij het idee achter deze *target-engagement* biomarkermodellen te onderbouwen, aangezien enkele wetenschappelijke vragen onbeantwoord blijven, namelijk:

1) Welke vasodilaterende mediators worden vrijgegeven na activering van de TRPV1- en TRPA1-kanalen door middel van respectievelijk capsaïcine en cinnamaldehyde?

2) Induceert activatie van TRPM3 door pregnenolonsulfaat en/of CIM0216 vasodilatatie en zo ja, welke mediators zijn bij deze reactie betrokken?

Met als doel deze vragen te beantwoorden, willen wij het effect evalueren van capsaïcine, cinnamaldehyde, pregnenolonsulfaat en CIM0216 op menselijke dermale arteriën - vaten waarop de biomarkermodellen in vivo zijn gericht.

Verschillende experimentele omstandigheden zullen worden toegepast, bijvoorbeeld de aanwezigheid of afwezigheid van specifieke kanaalantagonisten

én antagonisten van mogelijke betrokken mediators (bijvoorbeeld CGRP-, NK1-, COX-remmers ...).

Secundaire uitkomstmaten

Als additioneel doel willen wij bovendien de vasodilaterende effecten vergelijken, die het gevolg zijn van activatie van de TRPV1-, TRPA1- en TRPM3-kanalen, tussen dermale arteriën die zijn verkregen uit normotensieve en pre-eclamptische vrouwen die een keizersnede ondergaan. Recent is ontdekt dat TRPV1 een van de ontregelde receptoren is bij vrouwen met pre-eclampsie [5]. Verder wordt gesuggereerd dat calcitonine-gen-gerelateerd peptide (CGRP), een peptide die zorgt voor krachtige vasodilatatie en een mediator die mogelijk vrijkomt bij TRP-activering, een rol speelt bij de (vasculaire) tonusregulatie van de placenta.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transient receptor potential (TRP) ionkanalen komen tot expressie in bijna alle zoogdierlijke celtypen, waar ze bijdragen aan een verscheidenheid aan fysiologische functies, waaronder het zicht, gehoor, de smaakperceptie en thermosensatie. Bovendien zijn verschillende leden van de TRP-ionkanaalfamilie betrokken bij de nociceptie en wordt er aangenomen dat deze een rol spelen bij verschillende chronische pijnstoornissen, waaronder neuropathische pijn en migraine. Dit maakt deze ionkanalen aantrekkelijke targets voor medicijnen. Van bijzonder belang zijn TRP Vanilloïd 1 (TRPV1), Ankyrin 1 (TRPA1) en Melastin 3 (TRPM3), die worden onderzocht met als doel om nieuwe analgetica te ontwikkelen [4,8].

Om meer inzicht te verkrijgen in de (patho)fysiologische rol van deze kanalen in de mens, kunnen in vivo *target-engagement* biomarkermodellen ontwikkeld worden. Het principe achter deze modellen is dat de topische toediening van een selectieve agonist een specifiek TRP-kanaal activeert. Dit zal vervolgens resulteren in de afgifte van vasoactieve neuropeptiden, hetgeen een meetbare

toename van de bloedstroom van de huid veroorzaakt. Dergelijke *target-engagement* biomarkermodellen zijn ontwikkeld voor TRPV1 en voor TRPA1, met capsaïcine respectievelijk cinnamaldehyde als selectieve agonisten [1, 6]. In de toekomst zijn wij van plan om een vergelijkbaar model voor TRPM3 op te zetten met pregnenolonsulfaat en de synthetische verbinding CIM0216 als chemische agonisten [3,7].

We hebben in ons laboratorium ruime ervaring met het bestuderen van menselijke arteriën met myograph-experimenten, waarbij onder andere arteriën uit onderhuids vetweefsel wordt verkregen bij zwangeren (zie bijv. [9]).

Referenties:

- [1] Buntinx L, Chang L, Amin A, Morlion B, de Hoon J. Development of an in vivo target-engagement biomarker for TRPA1 antagonists in humans. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017;83:603-611.
- [2] Gupta S, Lozano-Cuenca J, Villalón CM, de Vries R, Garrelds IM, Avezaat CJ, van Kats JP, Saxena PR, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological characterisation of capsaicin-induced relaxations in human and porcine isolated arteries. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2007;375:29-38.
- [3] Held K, Kichko T, De Clercq K, Klaassen H, Van Bree R, Vanherck J-C, Marchand A, Reeh PW, Chaltin P, Voets T, Vriens J. Activation of TRPM3 by a potent synthetic ligand reveals a role in peptide release. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2015;112:E1363-E1372.
- [4] Kaneko Y, Szallasi A. Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *Br. J. Pharmacol.* 2014;171:2474-2507.
- [5] Martínez N, Abán CE, Leguizamón GF, Damiano AE, Farina MG. TRPV-1 expression in human preeclamptic placenta. *Placenta* 2016;40:25-28.
- [6] Van der Schueren BJ, de Hoon JN, Vanmolkot FH, Van Hecken A, Depre M, Kane SA, De Lepeleire I, Sinclair SR. Reproducibility of the capsaicin-induced dermal blood flow response as assessed by laser Doppler perfusion imaging. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2007;64:580-590.
- [7] Vriens J, Held K, Janssens A, Tóth BI, Kerselaers S, Nilius B, Vennekens R, Voets T. Opening of an alternative ion permeation pathway in a nociceptor TRP channel. *Nat. Chem. Biol.* 2014;10:188-95.
- [8] Vriens J, Voets T. Sensing the heat with TRPM3. *Pflügers Arch. - Eur. J. Physiol.* 2018.
- [9] Gupta S, Hanff LM, Visser W, Steegers EA, Saxena PR, Vulto AG, MaassenVanDenBrink A. Functional reactivity of 5-HT receptors in human umbilical cord and maternal subcutaneous fat arteries after normotensive or pre-eclamptic pregnancy. *J Hypertens.* 2006;24:1345-53.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het onderzoeken of activering van TRPV1, TRPA1 en TRPM3 door selectieve kanaalagonisten vasodilatatie induceert in menselijke dermale arteriën. Als het primaire doel wordt bereikt, is het

secundaire doel om de mediators te onderzoeken die bij deze reactie zijn betrokken. Als additioneel doel zal de functionaliteit van TRPV1, TRPA1 en TRPM3 worden vergeleken bij zowel normotensieve als pre-eclampsische zwangere vrouwen.

Onderzoeksopzet

Na aankomst in het laboratorium zullen segmenten van de dermale arteriën worden geplaatst in orgaanbaden om de isometrische contractie te meten. De tromboxaan A2-analoog U46619 zal aan de segmenten worden toegediend als interne standaard voor de samentrekkingskracht die het segment ontwikkelt. Ook de kwaliteit van het endotheel zal worden bestudeerd middels beoordeling van de relaxatie door bradykinine/substance P.

We zullen de vasodilatatie bestuderen als reactie op selectieve TRPV1- (capsaïcine), TRPA1- (cinnamaldehyde) en TRPM3- (pregnenolonsulfaat en CIM0216) kanaalagonisten in de aanwezigheid of afwezigheid van precontractie geïnduceerd door een drempelconcentratie van U46619, evenals na toevoeging van specifieke TRPV1- (capsazepine), TRPA1- (HC030031) en TRPM3- (isosakuranetin) kanaalantagonisten én antagonisten van mogelijke betrokken mediators (CGRP, COX, NK1 ...).

Inschatting van belasting en risico

Wij verwachten geen (of minimale) risico's en belasting voor de proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015CE
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)

De volgende inclusiecriteria gelden voor zowel normotensieve proefpersonen als proefpersonen met pre-eclampsie:

- Vrouwen \geq 18 jaar
- Wilsbekwame en volledig geïnformeerde proefpersonen die in staat zijn om het doel en de (minimale) risico's van het onderzoek te begrijpen. Er dient schriftelijk (middels het Informed Consent formulier) toestemming te worden gegeven voor (uitvoering van) de studie
- Vrouwen die een geplande sectio ondergaan

Bovendien dient minimaal 1.5 cm weefsel afgenomen te worden, zowel van normotensieve proefpersonen als van proefpersonen met pre-eclampsie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De volgende exclusiecriteria gelden voor normotensieve proefpersonen:

- Opname op de Intensive Care (ongeacht de reden voor deze opname)
- Zwangeren die een spoedsectio (dienen te) ondergaan

De volgende exclusiecriteria gelden voor proefpersonen met pre-eclampsie:

- Opname op de Intensive Care (ongeacht de reden voor deze opname)
- Proefpersonen die zijn gediagnosticeerd met het HELLP syndroom (hemolyse, verhoogde leverenzymen, en weinig bloedplaatjes)
- Zwangeren die een spoedsectio (dienen te) ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-07-2020
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NL68891.078.19