

De impact van genderverschillen in P-glycoproteïne functie op de bloed-hersenbarriere gemeten met [18F]MC225 en PET

Gepubliceerd: 12-04-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het doel van het huidige onderzoek is het onderzoeken van genderverschillen in P-gp functie op de bloed-hersenbarriere. Sinds kort wordt bij het voorschrijven van geneesmiddelen rekening gehouden met gender-based differences. Een beter begrip van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53850

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genderverschillen in P-gp functie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

genderverschillen

Aandoening

transporterfunctie op de bloed-hersenbarriere

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Gratama Subsidie; PUSH Siemens Healthineers, Siemens Healthineers

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Bloed-hersenbarrière, - Gendersverschillen, - Neuropsychiatrische aandoeningen, - P-glycoproteïne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PET scans worden geanalyseerd met PMOD software (PMOD technologies, Zurich, Switzerland, version 4.1). Geselecteerde hersenregio's worden gedefinieerd als volumes of interest (VOI). Tracer kinetics (distributievolume, K_1 =influx, k_2 =efflux) van $[^{18}\text{F}]\text{MC225}$ reflecteren de P-gp functie op de bloedhersenbarrière en zullen worden vergeleken tussen beide groepen.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het transport van geneesmiddelen in het menselijk lichaam tot in het brein vormt één van de grootste uitdagingen bij het ontwikkelen van nieuwe geneesmiddelen voor neuro-psychiatrische aandoeningen. De bloed hersenbarrière (BHB), een belangrijke grens tussen het vasculaire systeem en de hersenen, voorkomt het binnendringen van schadelijke stoffen in het brein, maar vormt ook een groot obstakel voor geneesmiddelen die het brein moeten bereiken om daar hun werking uit te oefenen. De BBB bestaat uit endotheelcellen die met elkaar verbonden zijn door middel van zogenaamde tight junctions. Deze opbouw zorgt ervoor dat slechts een selecte groep kleine moleculen de BBB door middel van passieve diffusie paracellulair kunnen oversteken. Het transport van andere moleculen wordt gereguleerd door

verschillende transporters op de BHB.

P-glycoproteïne (P-gp) is één van de belangrijkste efflux transporters op de bloed-hersenbarrière. De transporter is verantwoordelijk voor het transport van verschillende neurotoxische stoffen over de bloed-hersenbarrière (BHB) uit het brein en zorgt hiermee voor homeostase en bescherming van het brein. Vele geneesmiddelen, waaronder een meerderheid van alle soorten antidepressiva, worden beschouwd als P-gp substraat. Een hogere P-gp functie of expressie wordt dan ook geassocieerd met een lagere biologische beschikbaarheid van deze geneesmiddelen in de hersenen. Dit kan vervolgens leiden tot een verminderd effect of zelfs resistentie tegen deze geneesmiddelen. In een eerdere studie naar het effect van het ABCB1 genotype op antidepressiva werd al aangetoond dat genetische variatie in het ABCB1 gen leidt tot klinische verschillen in de effectiviteit van een behandeling met antidepressiva.

In preklinische studies werden al geslachtsverschillen gevonden in de hepatische P-gp functie. Tot nu is het onduidelijk of dit verschil ook bestaat voor de P-gp functie op de bloed-hersenbarrière. Wanneer dit verschil inderdaad aanwezig is, zal dit een eerste stap zijn richting personalised medicine, waarbij de dosering van geneesmiddelen nauwkeuriger wordt afgestemd op basis van specifieke kenmerken van het individu. Het voornaamste doel van deze studie is het onderzoeken van genderverschillen in P-gp functie op de bloed hersenbarrière, om meer inzicht te verkrijgen betreffende de impact van deze verschillen op de werking van geneesmiddelen in het brein.

Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden maken we gebruik van een nieuw ontwikkelde methode [18F]MC225 PET. [18F]MC225 is een nieuwe PET tracer die door onze research groep werd ontwikkeld om de functie van P-gp op de bloed hersenbarrière te meten. [18F]MC225 is een P-gp substraat, wat betekent dat de tracer zelf ook door P-gp getransporteerd wordt, waardoor de opname van radioactiviteit in het brein een goed beeld geeft van de werking van de P-gp transporter.

Doel van het onderzoek

Het doel van het huidige onderzoek is het onderzoeken van genderverschillen in P-gp functie op de bloed-hersenbarrière. Sinds kort wordt bij het voorschrijven van geneesmiddelen rekening gehouden met gender-based differences. Een beter begrip van geslachtsgebonden verschillen in P-gp functie op de BHB kan een belangrijk verschil maken in het wel of niet slagen van een medicamenteuze behandeling bij neuro-psychiatrische aandoeningen. Indien in de huidige studie genderverschillen in de P-gp functie worden gevonden, kan dit in de toekomst leiden tot een meer nauwkeurige dosering van hersenmedicijnen op basis van individuele kenmerken, waardoor de effectiviteit van deze behandelingen zal toenemen en mogelijke bijwerkingen voorkomen kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Op basis van een powercalculatie waarbij een effectgrootte van 0.8 wordt verwacht tussen de verschillende groepen, zou een aantal van 10 deelnemers in elke groep voldoende zijn om te bepalen of er een significant verschil is in P-gp functie tussen mannelijke en vrouwelijke deelnemers. De deelnemers ondergaan een 60 minuten dynamische [18F]MC225 PET scan en een MRI scan als anatomische referentie. Tijdens de PET scan wordt continue bloed afgenomen om de kinetiek en uptake van de radiotracer te kunnen kwantificeren (totaal 150 ml). Bovendien zal een MRI worden uitgevoerd, die gebruikt wordt als anatomische referentie voor de PET-scan. De P-gp functie op de BHB wordt aan de hand van de [18F]MC225 PET scan gemeten in specifieke hersenregio's en vergeleken tussen beide groepen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zal worden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. De proefpersonen zullen een dynamische PET scan ondergaan en zullen voor deze scan eenmalig naar het ziekenhuis komen (afdeling nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming). Het bezoek zal ongeveer 3-4 uur duren. Voordat de [18F]MC225-PET scan zal worden uitgevoerd zal door een anesthesioloog een arteriële lijn geplaatst worden zodat op vooraf vastgestelde tijdstippen gedurende de scan bloed kan worden afgenomen (150 ml in totaal). [18F]MC225 zal vervolgens worden toegediend via een intraveneuze lijn geplaatst in de elleboog. Aangezien voor PET studies microdoseringen van de te onderzoeken tracers gebruikt worden, worden geen farmacologische of toxische effecten verwacht. Naast de PET scan zal een contrast enhanced MRI worden uitgevoerd die als anatomische referentie zal dienen en ter evaluatie van de integriteit van de bloed-hersenbarrière.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Leeftijd: 50-80 jaar
- MMSE: 28-30
- Geen geschiedenis van neuropsychiatrische aandoeningen met mogelijk effect op de P-gp functie of integriteit van de bloed-hersenbarriere

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van medicatie met invloed op de P-gp functie
- Geschiedenis van neuropsychiatrische aandoeningen met mogelijk effect op de P-gp functie of integriteit van de bloed-hersenbarriere

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2023
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[18F]MC225
Generieke naam:	[18F]MC225

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
EudraCT	EUCTR2022-003664-25-NL
CCMO	NL83060.042.22