

Bepaling van de dihydropyrimidine dehydrogenase en thymidylaat synthase activiteit in humane perifere mononucleaire bloedcellen in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 10-03-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primair doel: • Om de spreiding en de gemiddelde DPD en TS enzym activiteit in witte bloedcellen van 20 gezonde vrijwilligers te bepalen
Secundaire doelen: • Om het circadiane ritme van DPD en TS te bepalen in witte bloedcellen • Om de DPD en TS...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Purine- en pyrimidinemetabolismestoornissen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON36760

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DPD en TS enzymactiviteit bepaling

Aandoening

- Purine- en pyrimidinemetabolismestoornissen
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

DPD en TS enzym activiteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: circadiaan ritme, dihydropyrimidine dehydrogenase, enzym activiteit, thymidylaat synthase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Spreading en gemiddelde DPD en TS enzymactiviteitsmeting in gezonde vrijwilligers

Secundaire uitkomstmaten

Correlatie van de DPD en TS enzymactiviteit met de DPD en TS genexpressie en gevonden polymorfismen in DPYD resp. TYMS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

5-Fluorouracil (5-FU) en capecitabine, de orale prodrug van 5-FU, zijn veelvuldig gebruikte antikankermiddelen die gebruikt worden bij onder andere borst en colorectaal kanker. De actieve metaboliet van 5-FU is 5-fluoro-2*-deoxyuridine monofosfaat (FdUMP) dat uiteindelijk de DNA synthese remt. Voor een groot deel wordt 5-FU echter omgezet naar de inactieve metaboliet 5,6-dihydro-5-fluorouracil (FUH2) door het enzym dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD). Mensen met een (partiele) DPD-deficientie hebben een vergrote kans op ernstige, potentieel fatale fluoropyrimidine-geïnduceerde toxiciteit bij standaard behandeling met capecitabine of 5-FU. deze DPD-deficientie komt bij ongeveer 3-5% van de populatie voor, die deels kan worden verklaard door mutaties in het DPD-coderende gen.

Het enzym thymidylaat synthase (TS) is één van de belangrijkste 'doelwitten' van chemotherapie met fluoropyrimidines, zoals 5-FU. De actieve metaboliet 5-fluoro-2-deoxyuridine-5-monofosfaat (5-FdUMP) remt TS, dat normaal gesproken deoxyuridinemonofosfaat (dUMP) omzet in deoxythymidinemonofosfaat (dTMP).

Vervolgens wordt dTMP gefosforyleerd tot deoxythymidinetrifosfaat (dTTP) wat gebruikt wordt in DNA synthese en reparatie. Met andere woorden, FdUMP remt TS en daarbij de de novo thymidinesynthese. Remming van thymidinesynthese blokkeert de synthese van DNA, waardoor het cytotoxische effect van fluoropyrimidinen tot stand komt. Er zijn aanwijzingen dat TS activiteit kan dienen als voorspeller voor 5-FU chemotherapie. In verschillende studies is gevonden dat een hoge TS enzymactiviteit of hoge expressie van het TS eiwit geassocieerd is met resistentie tegen 5-FU. Bovendien hebben andere studies een significante verbetering in overleving aangetoond bij patiënten met een lage TS activiteit in tumorweefsel.¹

Naast mutaties die tot een DPD-deficientie kunnen leiden, zijn er ook andere mogelijke (onbekende) oorzaken. Met een DPD enzym-activiteitsassay zouden overige DPD-deficienties geïdentificeerd kunnen worden; er is reeds een verschillend aantal assays beschreven in de literatuur. Voorbeelden hiervan zijn: 5-FU plasma klaring na een gereduceerde test dosis, [2-C13] uracil adem test, en DPD activiteitsmeting in witte bloedcellen met behulp van HPLC gekoppeld aan UV, massa spectrometrische of radioactieve detectie. Eerder gedane studies met betrekking tot TS enzymactiviteit zijn vooral uitgevoerd bij chirurgisch verkregen weefsel. Deze studies hebben een significant verschil aangetoond in TS activiteit tussen tumorweefsel en normaal omliggend weefsel. Helaas is een correlatie tussen TS activiteit in PBMCs en TS activiteit in weefsel nog niet aangetoond. Noch is aangetoond dat de TS activiteit verschilt in PBMCs afkomstig van kankerpatiënten wanneer ze worden vergeleken met PBMCs van gezonde personen.

Deze testen worden tegenwoordig echter niet routinematig gebruikt in de praktijk, omwille van verschillende redenen. Naast het feit dat er op dit moment geen doseringsrichtlijnen zijn voor poor, intermediate and extensive 5-FU metabolizers, duren de DPD-fenotyperingstesten vrij lang, zijn de niet altijd patient-vriendelijk en aan de prijzige kant.

De TS enzymactiviteitstest is recent ontwikkeld en is nog niet eerder uitgevoerd in gezonde vrijwilligers of patiënten. Net als bij de DPD test zijn snelle, goedkope, niet-invasieve en patiëntvriendelijke bepalingen schaars. Sterker nog, het is onbekend of de TS activiteit in PBMCs en tumorweefsel correleren. Bovendien is de klinische vertaalslag van TS activiteit naar dosis- of regimeaanpassingen nog niet gemaakt.

Door de methode die we ontwikkeld hebben kan er nu snel en gevoelig de DPD activiteit in witte bloedcellen bepaald worden middels HPLC met on-line radioactiviteits-detectie. Om inzicht te krijgen in de DPD en TS enzym activiteit in de normale populatie gemeten middels onze methoden, willen we graag de DPD en TS enzym activiteit in 20 gezonde vrijwilligers meten. Ook wordt de uracil/dihydrouracil ratio in plasma bepaald om de relatie met DPD en TS enzym activiteit te bepalen. Daarnaast willen we de DPD gen expressie meten en gemeten polymorfismen in DPYD en TYMS correleren aan DPD resp. TS enzymactiviteit. Om meer inzicht te krijgen in het circadiane ritme willen we

op 7 tijdstippen binnen 24 uur de DPD activiteit meten in eenzelfde persoon.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Om de spreiding en de gemiddelde DPD en TS enzym activiteit in witte bloedcellen van 20 gezonde vrijwilligers te bepalen

Secundaire doelen:

- Om het circadiane ritme van DPD en TS te bepalen in witte bloedcellen
- Om de DPD en TS genexpressie in witte bloedcellen te correleren aan DPD en TS enzymactiviteit.
- Om gemeten polymorfismen in DPYD en TYMS te correleren aan de DPD en TS enzymactiviteit.

Onderzoeksopzet

Om de DPD enzym activiteit in gezonde vrijwilligers te bepalen middels onze methode, worden gezonde vrijwilligers gevraagd voor deelname aan de studie. geschreven informed consent zal worden gevraagd van alle gezonde vrijwilligers voorafgaand aan de studieprocedures. van elke vrijwilliger zal 48 ml bloed worden afgenomen om 9:00 uur $\pm$ 30 minuten. 40 ml zal worden gebruikt voor de DPD en TS enzymactiviteitstest en genexpressie-analyse, 4 ml zal gebruikt voor uracil/dihydrouracil analyse en 4 ml zal worden gebruikt voor de genotypering. Demografische data (initialen, geboortedatum, geslacht, tijd van opstaan) zal worden gevraagd bij de bloed afname. Bij 12 vrijwilligers (6 man, 6 vrouw) zal het circadiane ritme worden bepaald. Bij deze vrijwilligers zullen gedurende 24 uur 7 bloedafnames plaatsvinden op t = 09:00 h, 13:00 h, 17:00 h, 21:00 h, 01:00 h, 05:00 h en 9:00 de volgende dag (allemaal $\pm$ 30 minuten). Dit wordt gedaan middels 1 venapunctie en een venflon. Voor de afnames 's nachts zullen de patiënten worden opgenomen in het Slotervaart Ziekenhuis om het dag/nacht ritme zo min mogelijk te storen.

Inschatting van belasting en risico

Om witte bloedcellen te isoleren wordt 40 ml bloed afgenomen 4 ml voor uracil/dihydrouracil analyse en 4 ml voor farmacogenetisch onderzoek. Bij 8 proefpersonen gebeurt dit eenmalig en bij 12 vrijwilligers zal 1 x 48 ml en 6 x 44 ml bloed worden afgenomen. Dit gebeurt middels 1 venapunctie en een venflon. De belasting en risico's van een venapunctie zijn relatief klein met de mogelijke bijwerkingen: ongemak, zwellen, blauwe plek en zeer zelden een infectie

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

1. Gezonde vrijwilliger; niet bekend met kanker of behandeling tegen kanker, en zonder chirurgische operatie in de afgelopen 6 maanden
2. Leeftijd > 18 jaar
3. In staat en bereid om vrijwillige geïnformeerde toestemming te
4. In staat en bereid om bloed af te staan voor DPD enzym activiteit analyse
5. In staat en bereid om bloed af te staan voor farmacogenetisch onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige behandeling met geneesmiddelen in onderzoek binnen 30 dagen voor de start van de studie
2. Kanker in het verleden
3. Enige behandeling met anti-kanker medicatie
4. wettelijke onbekwaamheid
5. Elke conditie die in strijd is met het studie protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 29-03-2010

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Slotervaartziekenhuis en Reade (Amsterdam)

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	NL30880.048.10