

Verstoorde ion homeostase in erfelijke en hemolytische vormen van bloedarmoede

Gepubliceerd: 21-10-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire onderzoeksdoelen:(i) Het beschrijven van de pathofysiologie, en met name de invloed van ionkanaal stoornissen van de rode bloedcel op erfelijke hemolytische vormen van anemie(ii) Het beschrijven van nieuwe intra- en extracellulaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON43679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ion homeostase bij zeldzame bloedarmoede

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedarmoede, erfelijke hemolytische anemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Europese Unie (this project has received funding from the European Union's Seventh Framework Programme for research;technological development and demonstration under grant agreement No 602121)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ion homeostase, ionkanalen, microblaasjes, rode bloedcellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- o Rode bloedcel hematologie parameters: cytologie en biochemie
- o Red bloedcel morfologie
- o Routine chemieanalyses: ijzer, ferritine, transferrine, vitamine B12, foliumzuur en haptoglobine
- o Eosin-5-maleimide (EMA) binding op het oppervlakte van rode bloedcellen
- o Osmotische fragiliteit
- o Osmotische gradient ektacytometrie (LoRRca MaxSis)
- o Deformabiliteit (LoRRca MaxSis)
- o Intracellulaire natrium en kalium concentraties
- o Flow cytometrie analyse van rode bloedcellen: fosfatidylserine, CD47, band3, CD71, CD235a en intracellulair calcium
- o Glutathion metingen in de rode cel: ratio tussen GSH en GSSG
- o Eiwit expressie van rode bloedcellen microvesicles.
- o Concentratie en distributie (grote) van rode bloedcel microvesicles
- o Gelijding en membraanpotentiaal metingen van de rode bloedcel
- o Calcium homeostase van de rode bloedcel onder invloed van chemische stimulatie
- o Affiniteit van zuurstof voor hemoglobine
- o Dichtheidsmetingen van de rode bloedcel; Percoll and filtratie
- o ATP concentratie

o DNA analyse

Secundaire uitkomstmaten

o Ontwikkeling van een optisch scheidingsapparaat voor mogelijke toepassing (en validatie daarvoor) in de diagnostiek van onbegrepen van hemolytische vormen van anemie. Rode bloedcellen worden gesorteerd op basis van morfologie en/of fluorescente antilichamen en afgetast met Scanning Ion Conductance Microscopy (SICM). Bijbehorende uitkomstmaten: (1) percentage gescheiden cellen and/or percentage van interessante cellen gebaseerd op morfologie en/of fluorescente antilichamen (2) symmetrie van optisch gescheiden rode bloedcellen gescheiden met behulp van SICM

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Afhankelijk van geslacht en leeftijd is bloedarmoede gedefinieerd als een hemoglobine concentratie in bloed lager dan 6,8 en 8.0 mmol/L. Wereldwijd lijden 1.6 miljard mensen aan bloedarmoede, waarvan ongeveer 10% getroffen is een zeldzame vorm van bloedarmoede. Deze zeldzame vormen van bloedarmoede kan onder worden verdeeld in 90 verschillende aandoeningen die de rode bloed cel betreft.

80% van deze rode bloedcel aandoeningen is van erfelijke aard of aangeboren. De pathofysiologie van de meerderheid van deze erfelijke en aangeboren vormen van bloedarmoede is slecht begrepen. Hierdoor is een geschikte behandeling ineffectief of ontbreekt deze vaak zelfs. Hoewel het totaal aantal personen dat getroffen is door een erfelijke vorm van bloedarmoede substantieel is zijn de onderliggende oorzaken voor deze vormen van bloedarmoede erg divers. Door de diversiteit in oorzaken voor deze verschillende vormen van hemolytische anemie is er een beperkte belangstelling vanuit de farmaceutische industrie om deze ziekte te bestrijden.

Recent is aangetoond dat verschillende vormen van hemolytische anemie geassocieerd zijn met een veranderde ion homeostase in de rode bloedcel. Deze veranderingen in de ion homeostase kunnen mogelijk direct de bepaalde vorm van

bloedarmoede verklaren (en zijn dus primair geassocieerd met een defect in de ion homeostase), zoals het geval is bij xerocytosis, overgehydrateerde stomatocytose, familiale pseudohyperkalemie, cryohydrocytose en bepaalde vormen van sferocytose.

Secundaire oorzaken voor defecten in de ionhuishouding van de rode bloed zijn erfelijke vormen van bloedarmoede veroorzaakt door een metabole stoornis, membraanstoornis of door een probleem in de opbouw van de hemoglobineketens. De bloedarmoede wordt dus niet primair veroorzaakt door een stoornis in de ionkanalen van de rode bloedcel, maar kan dus een gevolg zijn (of een rol hebben in de pathofysiologie) van een onderliggend defect in de rode bloedcel. Voorbeelden zijn: sferocytose, sikkelcel anemie, thalassemie, GLUT1 mutatie en enzymdefecten (zoals fosfofructokinase deficiënties).

Tot slot is het mogelijk dat een aantal onbegrepen erfelijke vormen (en tot op heden niet gediagnosticeerde vormen) van bloedarmoede een primair defect hebben in de ionkanalen van de rode bloedcel.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksdoelen:

- (i) Het beschrijven van de pathofysiologie, en met name de invloed van ionkanaal stoornissen van de rode bloedcel op erfelijke hemolytische vormen van anemie
- (ii) Het beschrijven van nieuwe intra- en extracellulaire biomarkers bij erfelijke vormen van bloedarmoede

Secundair onderzoeksdoel:

Het ontwikkelen van nieuwe diagnostische hulpmiddelen voor de diagnose van erfelijke vormen van bloedarmoede (zoals Next Generation Sequencing (NGS)).

Onderzoeksopzet

Het onderzoek dat uiteengezet wordt is een beschrijvend monocenter cohort onderzoek. Patienten zullen worden geworven in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht).

Inschatting van belasting en risico

Belasting is eenmaal bloed prikken (venapunctie) van 42ml. Belasting van ouders van patienten met een onbekende vorm van hemolytische anemie is de bloedafname (venapunctie) beperkt tot 20ml. Risico is in beide gevallen verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

Patient lijdend aan erfelijke en hemolytische vorm van anemie, gebaseerd op de volgende criteria:

- Een verwachte verstoring in de ion homeostase van de rode bloedcel door een primaire oorzaak; membraandefecten van de rode bloedcel (sferocytose, stomatocytose) en in het verleden gediagnosticeerd door een verminderde Elmax (gemeten met osmotische gradient

- ektacytometrie, veranderde osmotische resistentie, veranderde EMA-binding test of mutations in de volgende genen: SPTA1, SPTB, SLC4A1, ANK1, EPB41, EPB42, PIEZO1, RHAG
- Een verwachte verstoring in de ion homeostase van de rode bloedcel door een secundaire oorzaak; hemoglobinopathien (sikkelcel ziekte, thalassemie) of enzymstoornissen van de rode bloedcel (in het verleden gediagnosticeerd door HbA2, HbF, HbS, HbE, HbD, HbC met electrophorese), verminderde enzymactiviteit in rode bloedcel enzymen (PK, HK, G6PD, GPI, F-ALD, TPI, PGK, BPGM, GSR), of mutaties gevond in de volgende genen HBA1, HBA2, HBB, PFKM, PGK1, G6PD, GPI1, HK1, PKLR.
 - hemolytische anemie door een onbekende oorzaak (anemie waarbij ijzergebreks- of andere nutritionele anemie is uitgesloten, als mede anemie door een chronische ziekte of infectie, membrane defecten van de rode cel, hemoglobinopathien of enzym defecten van de rode cel)
 - Biologische ouder van een patient met een hemolytische anemie door onbekende oorzaak.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Transfusie (erythrocyten concentraat) ontvangen in de afgelopen 90 dagen
- Kinderen met een lichaamsgewicht minder dan 18 kg.
- Leeftijd jonger dan 3 jaar

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-12-2015

Aantal proefpersonen: 140

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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

CCMO

ID

NL54017.041.15

Resultaten