Thermostabiliteit van pyruvaat kinase in rode bloedcellen

Gepubliceerd: 10-08-2017 Laatst bijgewerkt: 19-08-2024

Primair doel:- het onderzoeken van thermostabiliteit van pyruvaat kinase in hemoglobinopathieSecundair doel:- Het onderzoeken van de mogelijkheid tot stimulatie van PK-activiteit en stabiliteit met behulp van activators- Het onderzoeken van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55777

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
Tapir

Aandoening

- Hemoglobinopathieën
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening
erfelijke bloedarmoede, haemoglobinopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Agios pharmaceuticals
Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,Agios pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 2, 3-DPG, Pyruvaat kinase, Sikkelcelziekte, Thalassemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het onderzoeken van thermostabiliteit van pyruvaat kinase in hemoglobinopathie:

Belangrijke uitkomstmaten zijn: PK activiteit, PK thermostabiliteit. De resultaten van patientencellen worden vergeleken met die van gezonde controles. Tevens worden binnen het onderzoek de verschillende ziektegroepen met elkaar vergeleken.

Secundaire uitkomstmaten

- Het onderzoeken van de mogelijkheid tot stimulatie van PK-activiteit en stabiliteit met behulp van activators

Er wordt een vergelijking gemaakt tussen ex vivo behandelde en onbehandelde samples. Belangrijke uitkomstmaten zijn glycolyse- en pentosefosfaatpathway producten en biomarkers van oxidatieve stress.

- Het onderzoeken van oxidatieve stress als veroorzaker van verminderde thermostabiliteit van PK in hemoglobinopathie

Een situatie van oxidatieve stress zal worden nagebootst door het incuberen van de rode bloedcellen van zowel patienten als controles met oxidaterende producten, eventueel in de aanwezigheid van een reducerend product.

Uitkomstmaat is het verschil in levels van glycolyse- en pentosefosfaatpathway producten en biomarkers van oxidatieve stress tussen geoxideerde en gereduceerde samples.

- Het onderzoeken van de rol van thermostabiliteit van PK in relatie tot

symptomen en ziekte-ernst.

Belangrijke uitkomstmaten zijn de incidentie en prevalentie van

ziektegerelateerde orgaanschade, transfusiebehoefte, laboratoriumresultaten en

medicijngebruik.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hemoglobinopathie is een verzamelnaam voor genetische afwijkingen aan het hemoglobine. Patienten met hemoglobinopathie hebben last van bloedarmoede vanwege vroegtijdige destructie van hun rode bloedcellen. De pathofysiologie achter dit fenomeen is complex en multifactorieel. Wel is bekend dat een verhoogde mate van oxidatieve stress een gemeenschappelijk pathofysiologisch fenomeen is.
Pilotstudies in ons laboratorium hebben uitgewezen dat het enzym pyruvaat kinase verminderd stabiel is in hemoglobinopathie. Aangezien pyruvaat kinase essentieel is voor de energievoorziening en oxidatieve stress-verdediging van de rode bloedcel, formuleren wij de hypothese dat deze verminderde stabiliteit het metabolisme van rode bloedcellen, en daarmee hun overlevingsduur kan beinvloeden. Ook verwachten wij dat verlies van pyruvaat kinase activiteit via retrograde stapeling kan leiden tot een verhoogd 2,3-DPG level. 2,3-DPG is een belangrijke regulator van zuurstofaffiniteit van hemoglobine. Het verlagen van 2,3-DPG is momenteel een belangrijk focus in meerdere onderzoeken in sikkelcelziekte, een veel voorkomende vorm van hemoglobinopathie.
In ons laboratorium worden op dit moment pyruvaat kinase activators getest. Deze activators zijn ontwikkeld om de ziekte pyruvaat kinasedeficientie te behandelen. Recent zijn deze activators ook getest in thalassemie, een andere veel voorkomende vorm van hemoglobinopathie. In een muismodel voor thalassemie wordt succesvolle stimulering van pyruvaat kinase functionaliteit gezien, wat leidt tot een toename van hemoglobine levels in vivo. Dit onderzoek beoogt dan ook de rol van verminderde PK stabiliteit in hemoglobinopathieen en het effect van activators op het verbeteren van deze stabiliteit in mensen te bestuderen.

Doel van het onderzoek

Primair doel:
- het onderzoeken van thermostabiliteit van pyruvaat kinase in hemoglobinopathie
Secundair doel:

- Het onderzoeken van de mogelijkheid tot stimulatie van PK-activiteit en stabiliteit met behulp van activators
- Het onderzoeken van oxidatieve stress als veroorzaker van verminderde thermostabiliteit van PK in hemoglobinopathie
- Het onderzoeken van de rol van thermostabiliteit van PK in relatie tot symptomen en ziekte-ernst.

Onderzoeksopzet

case control onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Patienten en gezonde controles doneren eenmalig 57ml bloed via venapunctie. Hierbij kan enig lichamelijk ongemak worden ervaren, inclusief eventueel een hematoom. Dit is niet anders dan bij andere venapuncties. Daarnaast wordt de patient gevraagd voor toestemming tot het bestuderen van zijn/haar medisch dossier.

Contactpersonen

Publiek

Agios pharmaceuticals

88 Sidney Street 88
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Agios pharmaceuticals

88 Sidney Street 88
Cambridge MA 02139
US

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)

- Volwassen patient, met diagnose zoals hierboven omschreven
- Patient is bereid en in staat om Informed Consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient is niet in staat om Informed Consent te geven
- Patient krijgt meer dan 12 transfusies per jaar
- Patient is recent getransfundeerd (binnen 1 maand voor inclusie)
Deze laatste twee criteria gelden niet voor de groep patienten met Instabiel Hb vanwege de uitzonderlijke zeldzaamheid van de diagnose

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-12-2017
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24118
Bron: NTR
Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL59957.041.17