

Gepersonaliseerde behandeling en therapie van zeldzame vormen bloedarmoeden met behulp van gecombineerde moleculaire microscopie

Gepubliceerd: 14-04-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

(1) identificatie van de subpopulaties van rode bloedcellen met een veranderde ion homeostase door gebruik te maken van nieuwe diagnostiek voor verschillende vormen zeldzame bloedarmoeden, namelijk: a) een bekend en primaire defect in de ionkanalen...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41732

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CoMMiTMenT

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloedarmoede, erfelijke hemolytische anemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Europesie Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ion geleiding scanning, Microscoop optofluidische microscopie, Rode bloed cellen, Zeldzame bloedarmoeden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- o Red blood cell hematologie parameters
- o Red blood cell morphologie
- o Hoeveelheid en grote distributie van (RBC) microvesicles
- o Eosin-5-maleimide (EMA) binding op het oppervlakte van rode bloed cellen
- o Intracellulaire concentraties van Ca^{2+} , Na^{+} and K^{+}
- o Na^{+} opname en kalium leakage door rode bloed cellen
- o Activiteit van transporters NHE, NKCC, Na/K-ATPase, Gardos channes
- o Geleidbaarheid en patch-clamp metingen van red blood cells
- o CD47 antigen presentatie op rode cellen
- o 2,3-DPG metingen
- o Band 3 clustering
- o ATP concentratie
- o Glutathion metingen: GSH/GSSG ratio
- o Osmotic fragiliteit
- o Enzym activiteit
- o Dichtheid van rode bloedcellen
- o Osmotic gradient ektacytometry (LoRRca MaxSis)
- o Deformability (LoRRca MaxSis)
- o PS blootstelling

o DNA analyse van ion kanalen met PCR en Next Generation Sequencing: Band3, spectrin, ankyrin, protein 4.2, EPB72/STOM, KCNN4, TRPC6, GRIN1, GRIN2A, GRIN2C, GRIN2D, GRIN3A, GRIN3B, SLC9A1, ATP11C, XK, AQP1, AQP3, ATP1A2, ACHE, CAII, SLC16A1, VDAC3, TSPO, SLC25A4, CLCN2, PIEZO1

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bloedarmoede, gedefinieerd als een hemoglobinegehalte van minder dan 6,82 - 8,06 mmol / L (afhankelijk van geslacht en leeftijd), heeft invloed op 1,6 miljard individuen in de gehele wereld. Ongeveer 10% van deze mensen zijn getroffen door zeldzame anemie (RA). Deze ziekte groep omvat ongeveer 90 verschillende vormen van anemie, waarvan 80% erfelijk of van aangeboren aard zijn. Als de pathofysiologie van de meeste van deze RA slecht wordt begrepen is de juiste behandeling vaak ineffectief of ontbreekt deze zelfs. Hoewel het totale aantal getroffen personen is aanzienlijk is, resulteert de diversiteit in de onderliggende oorzaken in een beperkte interesse vanuit de farmaceutische industrie.

Recente studies geven aan dat meerdere zeldzame anemien geassocieerd zijn met veranderde cellulaire ion homeostase. Deze tekortkomingen kunnen direct leiden tot de ziekte, zoals bij xerocytosis, over erfelijke stomatocytose, familiale pseudohyperkalemie, cryohydrocytose en bepaalde vormen van sferocytose.

Er zijn scenario's waarin zeldzame anemien een gevolg zijn van voor structuur afwijkingen van de rode cel vanwege aangeboren membraaneiwit afwijkingen, bijvoorbeeld erfelijke sferocytose, hemoglobinopathieën (bijvoorbeeld sikkelcelanemie anemie) en thalassemie.

Een derde categorie van zeldzame anemien die in verband met veranderde cellulaire ion homeostase worden gebracht zijn enzymtekorten (bijv fosfofructokinase deficientie). Bovendien lijkt het redelijk om te veronderstellen dat nieuwe niet-geïdentificeerde ionkanaal stoornissen aanzienlijk bijdragen aan de pathofysiologie van bloedarmoede. Ook kunnen ionkanaalstoornissen bijdragen aan de pathofysiologische oorzaak van niet-geïdentificeerde gevallen van zeldzame bloedarmoede. De doelstellingen

van het Consortium voor de specifieke vormen van erfelijke hemolytische anemie zijn: (A) voor bekende en goed beschreven verschillende vormen van erfelijke bloedarmoede, zoals sikkelcelanemie, ontwikkeling van behandelingsconcepten (B) Voor andere, meer zeldzame soorten HHA, onderzoek van de pathofysiologie en de routes die leiden naar ionkanalen storingen (C) Tot slot, voor de nog onontdekte soorten HHA, nieuwe diagnostische instrumenten zullen worden ontwikkeld. Het UMC Utrecht zal zich vooral richten op doelstellingen B en C.

Samen met de consortium partners in het Commitment project zullen we bestaande instrumenten en/of laboratoriumtesten, zoals intracellulaire calcium, natrium en kalium metingen evenals hulpmiddelen om ionkanalen activiteiten meten implementeren. We zullen ook nanodeeltjes of microvesicles onderzoeken, die van het plasmamembraan van rode bloedcellen tijdens cellulaire stress af worden gesnoerd en mogelijk kunnen fungeren als biomarkers voor deze specifieke ziekten. Eén van de triggers voor de afgifte van microvesicles van de rode celmembraan is een verhoging van intracellulair calcium en derhalve kunnen deze micro-vesicles kunnen fungeren als biomarkers van ionkanaal verstoringen van de rode bloedcellen. Microvesicles kunnen betrokken zijn bij de comorbiditeiten waarin patiënten met erfelijke hemolytische anemie aan lijden, omdat microvesicles prothrombogene en proinflammatoire eigenschappen zouden kunnen hebben.

Naast het bestuderen van microvesicles in het Commitment consortium, zullen we samen met kleine en middelgrote bedrijven een nieuw diagnostisch instrument ontwikkelen. Deze tool zal *COSMOS heten en zal een combinatie van twee reeds bestaande technieken zijn. De eerste tool is een optofluidic-Microscopie gebaseerd Cell Sorting (OMICS) systeem en zal in staat zijn optisch cellen te meten in een microfluidisch systeem. Cellen worden gesorteerd met een laser op basis van hun grootte, vorm of abnormale morphology. Het tweede apparaat is een scanning Ion conductance Microscope (SICM) en het oppervlak van de gesorteerde cellen scannen met een elektrische naald. Deze meting met SICM zal niet-invasief zijn en zal resulteren in een topografisch beeld van de rode bloedcellen op nanometer resolutie. Daardoor zal de ontwikkeling van dit *COSMOS apparaat leiden tot een systeem dat de interessante en zieke rode cellen kan scheiden van een zeer heterogene populatie. Het belangrijkste voordeel van dit systeem is dat zieke cellen afzonderlijk kunnen worden bestudeerd, aangezien de huidige diagnostische hulpmiddelen enkel de totale populatie van rode bloedcellen bestuderen.

Doel van het onderzoek

(1) identificatie van de subpopulaties van rode bloedcellen met een veranderde ion homeostase door gebruik te maken van nieuwe diagnostiek voor verschillende vormen zeldzame bloedarmoeden, namelijk:

- a) een bekend en primaire defect in de ionkanalen van de erythrocyten, bijv stomatocytosis
- b) patiënten met secundaire defect in de ionkanalen van de erythrocyt. Patiënten

met een bekende oorzaak voor hemolytische anemie, wat kan leiden tot ionkanaal stoornissen (bijvoorbeeld niet functionele ionenkanalen gevolg van een tekort aan energie, bijv PFK-deficiency)

c) Patiënten met een onbekende oorzaak van hemolytische anemie, waarvan ionkanaal verstoringen de primaire of secundaire oorzaak hemolyse kan zijn.

(2) de identificatie van microvesicles als biomarkers of diagnose-instrumenten en hun klinische relevantie in (zeldzame) hemolytische anemieën studeren

Onderzoeksopzet

mono-center beschrijvende cohort studie

Inschatting van belasting en risico

De CoMMiTMenT studie omvat enkel maximaal twee venapuncties van respectievelijk 41 ml bloed (eerste donatie). Dit wordt door de hoofdonderzoeker als verwaarloosbaar risico ingeschat.

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)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Bekende of onbekende oorzaak van hemolytische vormen van bloedarmoede, patiënten met een laag Hb en/of hoog plasma hemoglobine, en/of familie van deze patiënten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bloedtransfusie ontvangen in de laatste 90 dagen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 80

Type:

Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen

Datum: 14-04-2015

Soort: Eerste indiening

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

NL48958.041.14