

Evalueren van pyruvaat kinase als een therapeutische optie in zeldzame anemieën - PUMA-studie

Gepubliceerd: 24-02-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van het onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de activiteit en thermostabiliteit van PK in verschillende soorten anemieën. Daarnaast zullen we onderzoeken wat het effect is van activatie van PK in deze ziekten. De specifieke doelen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51728

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PUMA-project

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

anemie, bloedarmoede

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, AGIOS Pharmaceuticals, Agios Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: activator, anemie, hemolyse, pyruvaat kinase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK activiteit en thermostabiliteit.

Secundaire uitkomstmaten

Algemeen: Algemene hematologische parameters, RBC morfologie, PK eiwit levels, metabool profiel.

Ziektespecifiek:

- Sikkelcelziekte, HS, HX en enzymopathieën, thalassemie:

zuurstofspanningsafhankelijke ektacytometrie, osmose-afhankelijke

ektacytometrie, oxidatieve stress, zuurstofaffiniteit (p50), microfluidics

analyse, ion homeostase (bijvoorbeeld intracellulaire calcium levels),

celmembraan karakteristieken (bijvoorbeeld band 3 fosforylering).

- DBA, CDA en MDS: bovengenoemde en daarbij in vitro erythroblast proliferatie en differentiatie.

Klinische parameters en de relatie tot PK activiteit en thermostabiliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In rode bloedcellen is pyruvaat kinase (PK) een essentieel enzym, wat in de laatste stap van de glycolyse zorgt voor het genereren van ATP en zo de rode bloedcel voorziet van energie. Door bepaalde genetische defecten kan een tekort van dit enzym ontstaan (pyruvaat kinase deficiëntie, PKD), waarbij dit tekort zorgt voor onvoldoende ATP moleculen en zo leidt tot een compromitteerde rode bloedcel . Deze rode bloedcellen worden gekenmerkt door een verminderde

cellulaire integriteit, een verminderde deformabiliteit en uiteindelijk tot extravasculaire hemolyse. Recente studies hebben laten zien dat Mitapivat (AG-348), een medicijn wat PK allosterisch activeert, kan zorgen voor een verbeterd intracellulair metabolisme en daarbij een verlengde levensduur van de cel. Dit biedt perspectieven voor patiënten met PKD.

Recentelijk is aangetoond dat PK activiteit en bepaalde enzymatische eigenschappen van het enzym (voornamelijk PK thermostabiliteit) ook verminderd zijn in verschillende erfelijke hemolytische anemieën. Voorbeelden hiervan zijn sikkelcelziekte, beta-thalassemie, hereditaire xerocytose (HX) en hereditaire sferocytose (HS). Hierin is belangrijk om te erkennen dat er geen genetische defecten zijn gevonden die kunnen leiden tot PKD. Dit betekent dat de verminderde functie van PK in deze ziekten secundair is. Desalniettemin, deze verminderde functie van PK zal wel leiden tot vermindering van ATP en kan zo meespelen in de pathofysiologie van deze ziekten.

In tegenstelling tot de erfelijke hemolytische anemieën karakteriseren de non-regeneratieve anemieën zich met een verminderde erythropoëse, dat wil zeggen, een verminderde productie van rode bloedcellen. Hieronder vallen onder andere Diamond-Blackfan anemie (DBA), congenitale dyserythropoëtische anemie (CDA) en myelodysplastisch syndroom (MDS). Het is interessant dat in deze anemieën oxidatieve stress, veranderde rode bloedcel enzym activiteiten en verminderde deformabiliteit zijn beschreven.

Om deze redenen zou het zeer interessant en inzichtelijk zijn om in erfelijke hemolytische anemieën én in non-regeneratieve anemieën te kijken naar PK activiteit en thermostabiliteit en naar de relatie tussen PK en andere rode bloedcel eigenschappen. Daarbij zal de activatie van PK ook meer inzichten geven, aangezien het zal zorgen voor een verbeterd cellulair metabolisme en zo verbeterde overleving.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de activiteit en thermostabiliteit van PK in verschillende soorten anemieën. Daarnaast zullen we onderzoeken wat het effect is van activatie van PK in deze ziekten. De specifieke doelen zijn als volgt:

1. Inzicht krijgen in PK activiteit en thermostabiliteit binnen verschillende anemieën, met daarbij de focus op de mogelijke rol hiervan in de pathofysiologie.
2. Het effect evalueren van de activatie van PK middels allosterische activatoren, d.m.v. ex vivo en in vitro assays.
3. Inzicht krijgen in de rol van oxidatieve stress bij het aangedane PK, daarnaast ook de gevolgen van aangedaan PK op anti-oxidatieve bescherming van de cel.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationele 'case-controle' (patiënt-controle) studie. Er zal bloed worden afgenomen bij patiënten en controles, waarna er verschillende assays zullen worden uitgevoerd met als focus verscheidene rode bloedcel karakteristieken. De volgende karakteristieken worden onderzocht: algemene bloed parameters (bijvoorbeeld hemoglobine), cel morfologie, deformabiliteit, metaboliëtenprofiel, endotheeladhesie, ion homeostase, in vitro erythropoëse en de PK activiteit en thermostabiliteit. Daarna zullen de bloed samples worden geïncubeerd met de activator, waarna dezelfde karakteristieken opnieuw in kaart worden gebracht.

De studie zal ongeveer 24 maanden duren. De studie vindt plaats in het Centraal Diagnostisch Laboratorium (CDL) van het UMC Utrecht. Bepaalde assays worden uitgevoerd in andere laboratoria: bijvoorbeeld het metaboliëtenprofiel, wat zal worden geanalyseerd in het laboratorium van Agios Pharmaceuticals.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie zou niet mogelijk zijn zonder de hulp van de patiënten. De resultaten van deze studie zullen bijdragen aan het beter begrijpen van de ziektes waar deze patiënten onder lijden. Echter, patiënten zullen niet direct baat hebben bij deze studie. Op lange termijn kan deze studie dus wel het begin zijn van een verbeterde behandeling voor deze patiënten, wat dus wel positief is voor de patiënt.

Het meedoen met deze studie vraagt een bloeddonatie van de patiënt. Volgens de World Health Organization richtlijnen is het over het algemeen veilig om 3 mL bloed per kilogram lichaamsgewicht per keer te doneren. Wanneer een gewicht van 64 kilogram voor een man en 51 kilogram voor een vrouw worden aangenomen als een gemiddeld gewicht (wat echter aan de lage kant van het gemiddelde zit), dan zou dit uitkomen op een maximaal te doneren volume van 154 mL voor mannen en 122 mL voor vrouwen. Dit zit ver onder de benodigde 70 mL van deze studie. Hierom is het veilig om deze hoeveelheid bloed te laten afnemen. Er is mogelijkheid tot het ontwikkelen van hematomen (blauwe plekken) op de locatie van bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Participant is gediagnosticeerd met één van de volgende ziektebeelden: sikkelcelziekte, hereditaire sferocytose, hereditaire xerocytose, rode bloedcel enzymopathieën, thalassemie, Diamond-Blackfan anemie, congenitale dyserythroapoëtische anemie or myelodysplastisch syndroom.
2. Participant (of wettelijk vertegenwoordiger) is bereid en in de mogelijkheid om informed consent te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kinderen (leeftijd onder 16 jaar).
2. Transfusie-afhankelijkheid (gedefinieerd als meer dan 12 transfusies per

jaar).*

3. Recente transfusie (gedefinieerd als binnen 3 maanden voorafgaand aan inclusie).**

4. Andere bijkomende rode bloedcel ziekten.

5. Momenteel behandeld worden met chemotherapeutica.

6. Momenteel behandeld worden met een experimentele therapie in de context van een klinische trial.

* Voor thalassemie zal dit niet gelden als criterium. Aangezien de meest aangedane patienten worden behandeld met bloedtransfusie.

**Voor DBA zal dit niet gelden als criterium. Omdat DBA een extreem zeldzame ziekte is, zou dit criterium kunnen leiden tot onvoldoende geschikte participanten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-07-2022
Aantal proefpersonen:	115
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2024
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	ID
CCMO	NL79316.041.21