

Identificeren van kinderkanker predispositie genen door middel van exome sequencing: een basis voor toegespitste therapie en preventie van kanker

Gepubliceerd: 03-01-2013 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Detecteren van pathogene kiembaan mutaties bij patiënten met kanker op de kinderleeftijd en kenmerken suggestief voor genetische predispositie voor kanker, door middel van exome sequencing. Dit zal resulteren in nieuwe aangrijpingspunten voor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Identificeren van kinderkanker predispositie genen

Aandoening

- Overige aandoening
- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kinderkanker, maligniteiten op de kinderleeftijd

Aandoening

kanker op de kinderleeftijd

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KIKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: exome sequencing, genetica, kanker predispositie, kinderkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Mutaties in bekende en nieuwe kinderkanker predispositie genen.

Secundaire uitkomstmaten

De resultaten van dit exome sequencing project zullen resulteren in nieuwe klinische, moleculair genetische, en functionele studies om de impact van de bevindingen op de klinische praktijk te onderzoeken en nieuwe genetische pathways te ontdekken die een rol spelen bij de ontwikkeling van kanker op de kinderleeftijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geschat wordt dat ~10% van alle kanker op de kinderleeftijd het gevolg is van genetische predispositie. Dit getal is mogelijk een onderschatting omdat het met name berust op patienten met een herkenbaar klinisch syndroom of een positieve familiegeschiedenis voor kanker. In de praktijk is het lastig om kinderkanker ten gevolge van een predispositie te onderscheiden van sporadische kinderkanker, met name wanneer de maligniteit ontstaat ten gevolge van een de novo of recessieve kiembaanmutatie en wanneer het kind geen herkenbaar syndroom heeft.

Vroegtijdig opsporen van genetische predispositie in een kind met kanker heeft belangrijke voordelen voor de patient en de familie. Het kan leiden tot een

aangepaste behandeling en vroegdetectie van tweede primaire tumoren. Daarnaast kunnen familieleden baat hebben bij gerichte screening op tumoren.

Tot voor kort was de detectie van tumor predispositie genen zeer arbeidsintensief en berustte op grote families met meerdere aangedane personen. Ten gevolge van recente ontwikkelingen op het gebied van next generation sequencing (NGS), waaronder whole-exome sequencing, is het mogelijk geworden om kanker predispositie genen te detecteren in een enkele patient. Dit biedt grote uitdagingen en mogelijkheden voor de patientenzorg.

Wij vermoeden dat genetische predispositie voor kinderkanker met name gedetecteerd zal kunnen worden bij patienten met kanker op de kinderleeftijd en daarnaast een of meer van de volgende kenmerken: verstandelijke beperking, aangeboren afwijking, een volwassen type kanker ontstaan op de kinderleeftijd, een eerste of tweede graads verwant met hetzelfde type kanker of een tweede primaire maligniteit.

Doel van het onderzoek

Detecteren van pathogene kiembaan mutaties bij patienten met kanker op de kinderleeftijd en kenmerken suggestief voor genetische predispositie voor kanker, door middel van exome sequencing. Dit zal resulteren in nieuwe aangrijpingspunten voor functionele en translationele studies.

Onderzoeksopzet

We zullen genetische counseling en exome sequencing op kiembaan DNA aanbieden aan personen met kanker op de kinderleeftijd die voldoen aan de inclusie criteria en hun ouders..

De exome sequencing data zullen gefilterd worden door bekende varianten uit internationale databases en onze continue groeiende Radboud Genetics variant database te excluseren. Kandidaat oorzakelijke varianten (nonsense en frameshift mutaties, sterk geconserveerde niet synonieme missense mutaties en canonical splice site mutaties) zullen geselecteerd worden voor nadere analyse, vogens een vaste volgorde:

- a) In eerste instantie zullen we de varianten analyseren die gevonden worden in een set van ongeveer 150 genen met een bekende rol in kanker predispositie. Wanneer geen verandering gevonden wordt in deze lijst van genen zullen we:
- b) Genen screenen waarin herhaaldelijk kandidaat varianten worden aangetoond in het totale cohort van geïncludeerde patienten. In de eindfase van het project zal deze analyse nog uitgebreid worden met pathway analyse gebaseerd op bekende of nieuw ontdekte kanker predispositie genen. DNA van de ouders zal getest worden middels Sanger sequenzen om te bepalen of de varianten van interesse nieuw ontstaan zijn bij het kind.
- c) We zullen een recessief model testen door kandidaat pathogene varianten te selecteren die in een homozygote of compound heterozygote vorm aanwezig zijn. De oorsprong van deze varianten zal getest worden middels Sanger sequencing op

DNA van de ouders, waardoor nagegaan wordt of de varianten daadwerkelijk op twee verschillende allelen liggen.

d) Wanneer bovenstaande analyses geen oorzakelijke mutatie oplevert, zullen we een de novo model testen door ook het kiembaan DNA van de ouders te exome sequencen en de data onderling te vergelijken.

Voor een gedetailleerde beschrijving van de onderzoeksopzet verwijzen we graag naar het research protocol.

Inschatting van belasting en risico

Toevalsbevindingen

We zullen de data analyseren volgens een strikte volgorde om toevalsbevindingen tot een minimum te beperken. Met dit doel zullen de data van de kinderen en hun ouders ook gescheiden worden bewaard van de Radboud genomic variants database. Na deze maatregelen bestaat er nog steeds een kans dat we genetische varianten zullen vinden op basis waarvan een voorspelling gedaan kan worden over risico's op ziekten die later in het leven van het kind kunnen ontstaan. We beschikken over een protocol waarin vermeld staat hoe met deze situatie om te gaan. Dit protocol is reeds goedgekeurd door de CMO regio Arnhem-Nijmegen in het kader van exome sequencing projecten in de genetische diagnostiek. In de praktijk betekent dit dat een commissie is samengesteld in het UMC st Radboud die beoordeelt of informatie verstrekken over een specifieke toevalsbevinding een gezondheidsvoordeel oplevert voor de patient. Vanzelfsprekend zal dit onderwerp uitgebreid besproken worden door de klinisch geneticus die de inclusie verricht.

Venapunties

In de meeste gevallen zullen bloedafnames gecombineerd kunnen worden met bloedafnames die in het kader van de behandeling voor kanker plaatsvinden en zullen daarom geen extra belasting vormen voor de patient.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 10
Nijmegen 6500HB
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)

Personen met een vorm van kanker op de kinderleeftijd, die daarnaast voldoen aan een van de volgende karakteristieken:

- Verstandelijke beperking
- Aangeboren afwijking
- Een volwassen type kanker ontstaan op de kinderleeftijd
- Een eerste of tweede graads verwant met hetzelfde type kanker
- Een tweede primaire maligniteit

Tevens worden de ouders van deze patienten gevraagd om deel te nemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een bekend genetisch defect in de familie, niet gerelateerd aan de maligniteit, waar het kind drager van kan zijn, maar waarover het kind/de ouders niet geïnformeerd willen worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2013

Aantal proefpersonen: 180

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NL40012.091.12