

Identificatie van kiembaan mutaties in familiale blaaskanker en blaaskanker op extreem vroege leeftijd

Gepubliceerd: 20-07-2015 Laatst bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van het onderzoek is om zeldzame, hoogpenetrante germline mutaties te ontdekken die predisponeren voor blaaskanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41769

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Kiembaanmutaties in blaaskanker

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker, blaaspoliep

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blaaskanker, Familiair, Mutaties, Whole exome sequencing

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn informatie over familiegeschiedenis, aanwezigheid van zeldzame, hoog-penetrante mutaties die geassocieerd zijn met familiale en early-onset blaaskanker (geïdentificeerd met whole exome sequencing) en somatische (second-hit) mutaties (gevonden in tumor DNA).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn informatie over klinische karakteristieken (tumorstadium, tumorgraad).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de westerse wereld is blaaskanker één van de meest voorkomende vormen van kanker onder mannen. Onder andere door Nijmeegs onderzoek is duidelijk geworden dat erfelijke aanleg de kans op het krijgen van blaaskanker verhoogt. Kennis omtrent welke variaties in het DNA de kans op blaaskanker beïnvloeden, kan uiteindelijk resulteren in nieuwe biomarkers voor de detectie en prognose van blaastumoren en in nieuwe methoden voor de behandeling van blaaskanker. Deze DNA variaties zullen variëren in frequentie en in de mate waarin ze het risico op blaaskanker beïnvloeden. Het opsporen van deze variaties vereist dan ook verschillende technieken. Zo hebben wij en anderen met zogenaamde *genoombrede associatiestudies* in grote groepen blaaskankerpatiënten en controles in de afgelopen jaren succesvol DNA variaties opgespoord die relatief veel voorkomen in de bevolking en het risico op het krijgen van blaaskanker licht verhogen. Pogingen om zeer zeldzame DNA varianten met grote effecten, zogenaamde hoogpenetrante mutaties, die leiden tot erfelijk blaaskanker op te sporen, zijn echter grotendeels mislukt. Recent is echter een methode beschikbaar gekomen waarmee op zeer nauwkeurige en efficiënte wijze alle varianten in het coderende gedeelte van het humane genoom in kaart kunnen worden gebracht: *next generation whole exome sequencing*. Daarnaast is er veel informatie vrijgekomen

over welke varianten er nu voorkomen in grote groepen gezonde mensen. Door deze twee ontwikkelingen heeft het onderzoeksgebied naar oorzaken van erfelijke aandoeningen recentelijk een vlucht genomen. Bij andere ziektebeelden heeft de kennis omtrent hoogpenetrante varianten zich al vertaald naar klinische toepassingen, waaronder erfelijkheidsadvisering. Bij blaaskanker was de benodigde kennis daarvoor tot nu toe nog onvoldoende. In dit project willen we dan ook deze nieuwe methode gaan toepassen om zo hoogpenetrante mutaties die leiden tot erfelijk blaaskanker op te sporen. Hiervoor zullen we eerst onze verzameling van erfelijke blaaskankerfamilies uitbreiden met patiënten die blaaskanker op zeer jonge leeftijd hebben gekregen en hun gezonde ouders. Het zijn namelijk deze familiale en jonge blaaskankerpatiënten die de zeldzame hoogpenetrante mutaties voor blaaskanker zullen dragen. Vervolgens zullen we de *next generation whole exome sequencing* methode toepassen op een streng geselecteerde selectie van alle beschikbare patiënten. Die genen waarin we zeldzame variaties vinden die het voorkomen van blaaskanker kunnen verklaren, worden middels een andere methode verder uitgebreid in kaart gebracht in het DNA van overige familiale en jonge blaaskankerpatiënten alsmede ook in het DNA van de blaastumor. Op deze manier kunnen we een set van hoogpenetrante blaaskankermutaties identificeren die verder onderzocht kunnen worden in functionele vervolgstudies. Om de kennis over deze mutaties te vertalen naar een klinische of public health toepassing, is het namelijk essentieel om te weten hoe deze mutaties leiden tot blaaskanker.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om zeldzame, hoogpenetrante germline mutaties te ontdekken die predisponeren voor blaaskanker.

Onderzoeksopzet

We zullen een observationeel onderzoek uitvoeren met hoogrisico blaaskankerfamilies en jonge patiënt-ouder trios. Deze studie zal 4 jaar duren en bestaat uit drie delen:

1. Een nationale werving van nieuwe index patiënten en families, waaronder zeer jonge patiënten en hun gezonde ouders. We zullen gebruik maken van onze collectie van blaaskankerfamilies (N = 64). We zullen i) eerdere geworven blaaskankerfamilies uitnodigen voor een gesprek bij de klinisch geneticus om de familiegeschiedenis en blootstelling aan risicofactoren voor blaaskanker in de familie te actualiseren ii) de collectie van perifeer bloed uit de aangedane en gezonde familieleden uitbreiden en iii) tumormateriaal te verzamelen van index patiënten en aangedane familieleden. Als er een nieuwe blaaskankerfamilie wordt gevonden, zal de index patiënt worden uitgenodigd voor een gesprek bij de klinisch geneticus, die de familiegeschiedenis van (blaas)kanker en blootstelling aan risicofactoren voor blaaskanker in de familie in kaart zal brengen.

We zullen ook zeer jonge blaaskankerpatiënten (≤ 30 jaar op het moment van de

diagnose blaaskanker) werven met hulp van de Nederlandse Kankerregistratie en van de behandelende artsen van de patiënten. Van de early-onset patiënten en hun gezonde ouders zullen we twee buisjes bloed vragen. Van de early-onset patiënten zullen we ook resterend tumorweefsel verzamelen.

2. Identificatie van nieuwe kandidaat mutaties en genen die predisponeren voor blaaskanker. We zullen next generation whole exome sequencing (WES) toepassen op het DNA van twee familieleden met blaaskanker van 20 geselecteerde blaaskankerfamilies, en 25 zeer jonge sporadische blaaskankerpatiënten en hun gezonde ouders (trio's), om de novo mutaties en recessief overgeërfde mutaties te identificeren. Dit leidt tot ~100 kandidaatgenen voor het derde deel van deze studie.

3. Validatie van nieuwe kandidaatgenen in extra monsters. Op basis van de selectie van kandidaatgenen verkregen met behulp van WES, zullen we targeted sequencing met behulp van moleculaire inversie probe (MIP)-technologie uitvoeren op een set van ~100 geselecteerde kandidaatgenen. Onze screening serie bestaat uit het DNA van de gehele set van indexpatiënten en familieleden uit blaaskankerfamilies ($N = \pm 145$) en de early-onset patiënten met blaaskanker ($N = \pm 150$). Daarnaast zullen we ook tumor DNA van familiale patiënten en early-onset patiënten includeren voor de detectie van second hit mutaties en somatische veranderingen in deze kandidaatgenen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's voor de proefpersonen in dit onderzoek zijn minimaal. De early-onset patiënten worden gevraagd om een gedetailleerde vragenlijst in te vullen over demografische informatie, medische geschiedenis, leefstijl en familiegeschiedenis van kanker. Zowel de ouders als de patiënten worden gevraagd om een bloedmonster op te sturen.

De indexpatiënten van de blaaskankerfamilies worden uitgenodigd voor een gesprek met de klinisch geneticus. Tijdens dit gesprek zal de familiegeschiedenis van (blaas)kanker en informatie over rookgedrag en beroepsblootstellingen in de familie in kaart worden gebracht.

De venapuncties worden uitgevoerd door professionals van de prikposten van de Trombosedienst of van de polikliniek van de afdeling Genetica (Radboudumc). Daardoor zijn de risico's van de venapunctie beperkt tot flauwvallen en het krijgen van een blauwe plek.

Deelnemers aan dit onderzoek geven toestemming voor genetisch onderzoek waarbij een kans op nevenbevindingen bestaat, tenzij ze op het toestemmingsformulier hebben aangegeven dat alleen genetisch onderzoek zonder de kans op toevalsbevindingen toegepast mag worden op hun DNA. Alle nevenbevindingen worden besproken door een onafhankelijk commissie. Nevenbevindingen worden enkel teruggekoppeld aan de proefpersoon als dit voor hem/haar voordelig kan zijn (als er preventieve maatregelen genomen kunnen worden). Mogelijke nadelen van kennis van een nevenbevinding zijn psychische belasting, en financiële en maatschappelijke gevolgen (bijvoorbeeld bij het afsluiten van een levens- of

arbeidsongeschiktheidsverzekering).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Noord 21
Nijmegen 6525 EZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Noord 21
Nijmegen 6525 EZ
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)

Nieuwe blaaskankerfamilies:

- Een familie met ten minste drie eerstegraads familieleden met blaaskanker, of een familie

met twee eerstegraads familieleden met blaaskanker met zeldzame karakteristieken (zoals jonge niet-rokende vrouwen met een hoog stadium).; Extreem jonge patiënten:

- Gediagnosticeerd met blaaskanker na 01-01-1989
- 30 jaar of jonger ten tijde van de diagnose

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Blaaskankerfamilies:

- Niet in staat om de uitnodigingsbrief, informatiefolder en toestemmingsformulier te lezen of begrijpen; Extreem jonge patiënten:
- Niet in staat om de uitnodigingsbrief, informatiefolder en toestemmingsformulier te lezen of begrijpen
- Jonger dan 12 jaar ten tijde van uitnodiging voor de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2016

Aantal proefpersonen: 585

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2015

Soort: Eerste indiening

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	NL51321.091.14