

Wat zijn de genetische modifiers die de fenotypische variabiliteit bij het Lynch syndroom kunnen verklaren?

Gepubliceerd: 20-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Wij willen in dit onderzoek genetische modifiers van PMS2 mutaties herkennen. Dit zullen wij benaderen door te kijken naar het verschil in leeftijd van optreden van kanker tussen familieleden. Derhalve kunnen hoog-risico personen worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42727

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Genetische modifiers bij het Lynch syndroom

Aandoening

- Maagdarmselselaandoeningen, congenitaal
- Maagdarmselselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

erfelijke dikke darmkanker, HNPCC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Klinische Genetica

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lynch, modifiers, NGS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wij zullen met deze studie data over de genetische compositie van PMS2 mutatie dragers verkrijgen. Onze analyse zal gefocust zijn op een set van kankergenen, geselecteerd uit de literatuur. Wij verwachten genetische variaties te vinden die vaker voorkomen bij de PMS2-mutatie dragers met hoge penetrantie van ziekte. Statistische modellering zal een aantal genen identificeren die mogelijk een effect hebben op de het kankerrisico voor PMS2-dragers.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Lynch syndroom is de meest voorkomende vorm van erfelijke darmkanker. Andere vormen van kanker die bij dit syndroom voorkomen zijn endometriumkanker, ovariumkanker en kanker in de andere organen van het verteringsstelsel. Het wordt veroorzaakt in mutaties in de genen van het mismatch repair mechanisme: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 en EPCAM via epigenetische inactivatie van MSH2. Doordat het mismatch repair niet meer goed werkt, kunnen mutaties opstapelen in de rest van het DNA, wat uiteindelijk tot kanker kan leiden. Er is een groot verschil in het optreden van kanker tussen mensen met het Lynch syndroom. De proportie van de mutatie dragers bij wie het bijbehorende fenotype (kanker) optreedt wordt de penetrantie genoemd. Bij het Lynch syndroom is er dus sprake van sterk wisselende penetrantie van ziekte, zelfs binnen families met dezelfde MMR gen mutatie. Er wordt gedacht dat dit komt door genetische modifiers. Dit zijn andere genen die een rol spelen in de ontwikkeling van kanker die het effect

van de MMR gen mutatie kan versterken of verzwakken.

Doel van het onderzoek

Wij willen in dit onderzoek genetische modifiers van PMS2 mutaties herkennen. Dit zullen wij benaderen door te kijken naar het verschil in leeftijd van optreden van kanker tussen familieleden. Derhalve kunnen hoog-risico personen worden geïdentificeerd die baat kunnen hebben aan een aangepast screeningsprogramma.

Onderzoeksopzet

In deze case-controle studie zullen PMS2-mutatiedragers uit dezelfde families met elkaar worden vergeleken. Degenen met het ernstigst aangedane fenotype zullen worden vergeleken met de milder aangedane familieleden. Wij gaan next generation sequencing (NGS) uitvoeren om de genetische modifiers voor PMS2 op te sporen toegespitst op een geselecteerde groep kankergenomen. Voor de NGS zal DNA worden gebruikt dat al eerder met toestemming van de patiënten is opgeslagen. In het geval er onvoldoende of geen DNA aanwezig is, zal toestemming worden gevraagd om bloed af te staan voor DNA extractie. In beide gevallen zal een specifieke toestemming worden gevraagd voor het uitvoeren van de NGS. Dit wordt gedaan in verband met potentiële nevenbevindingen. Dit zijn resultaten anders dan de gezochte genetische modifiers voor PMS2, maar die wel van klinisch belang kunnen zijn voor de onderzochte persoon.

Inschatting van belasting en risico

Wij zullen maximaal één keer bloed afnemen per deelnemend persoon, alleen in het geval er geen DNA bij ons is opgeslagen. Bloedafname is een routineprocedure waarbij wij geen ernstige complicaties of dergelijke van verwachten.

De resultaten van de NGS-analyse kan echter wel klinische implicaties hebben en wij zullen onze patiënten hiervan op de hoogte brengen. Er kunnen andere pathogene mutaties worden gezien die niet per se geassocieerd zijn met het Lynch syndroom of dikke darmkanker. Wij zullen in dit onderzoek specifiek naar de oncogenen kijken, maar ook binnen deze groep genen zijn er een aantal die van klinisch belang kunnen zijn voor de patiënt. Er is ook een mogelijkheid dat er bevindingen worden gedaan waarvan bekend is dat het risicoverhogend is voor kanker, maar waarvoor nog geen afgesproken screeningsbeleid is. Wij zullen dit met de deelnemers bespreken voordat wij hen om toestemming voor het onderzoek vragen.

Deze mogelijke belasting van de NGS is volgens ons gerechtvaardigd, omdat de kans op ernstige nevenbevindingen erg klein zal zijn. Bovendien kan een passend klinisch traject aangeboden worden aan degenen waarbij een klinisch relevante

nevenbevinding wordt gevonden. Dit onderzoek zal bovendien bijdragen aan de huidige kennis over het kankerrisico bij Lynch syndroom, welke momenteel nog ontoereikend is. Met dit onderzoek zal een beter genetisch model kunnen worden opgezet waardoor in de toekomst een betere risicoschatting kan worden gemaakt voor patiënten met het Lynch syndroom.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

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)

- ouder dan 18 jaar oud
- lid van een PMS2 familie
- vastgestelde heterozygote mutatie drager
- Heeft toegestemd in het ontvangen van resultaten die klinische implicaties kunnen hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- jonger dan 18 jaar
- mentaal geretardeerd
- op een andere manier niet mogelijk om toestemming gegeven voor het onderzoek
- Niet toegestemd voor het ontvangen van resultaten die klinische implicaties kunnen hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	04-05-2015
Aantal proefpersonen:	331
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2015

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	NL53277.058.15