

Regulering van de ontwikkeling en groei van huidtumoren door het integrine $\alpha 3 \beta 1$

Gepubliceerd: 07-11-2013 Laatst bijgewerkt: 23-04-2024

Het primaire doel van het project is om na te gaan of er een verband bestaat tussen enerzijds de expressie van het integrine $\alpha 3 \beta 1$ en daarmee geassocieerde eiwitten en anderzijds de klinisch en pathologische kenmerken van verschillende typen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44700

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Integrine $\alpha 3 \beta 1$ in huidtumoren

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

immunohistologie, integrine $\alpha 3 \beta 1$

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: celadhesie, histologie, huidtumoren, integrine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

geen

Secundaire uitkomstmaten

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Integrines zijn heterodimere adhesie receptoren die bestaan uit een α en een β subunit en die een belangrijke rol spelen bij het handhaven van de integriteit van epitheelcellen. De integrines $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ en $\alpha 6\beta 4$ zijn de voornaamste integrines in de huid. Zij verbinden het cytoskelet van basale keratinocyten met de onderliggende basaal membraan. Behalve dat zij een belangrijke rol spelen in de fysiologie van de huid, spelen deze integrines ook een belangrijke rol bij de ontwikkeling en progressie van SCC's. Muizen modellen waarin verschillende integrines tot overexpressie zijn gebracht in de suprabasale cellen van de epidermis of waarin integrines zijn gemuteerd in het gehele dier vertonen een veranderde gevoeligheid voor chemische carcinogenese in de huid. Verder is verhoogde expressie van $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ en $\alpha 6\beta 4$ waargenomen in snel delende humane kankers van het hoofd-hals gebied. Integrines spelen dus een rol in zowel de initiatie als de progressie van tumoren.

Het integrine $\alpha 3\beta 1$ is van de twee receptoren (de andere is $\alpha 6\beta 4$) die tot expressie komt in basale keratinocyten en die bindt aan laminine-332 en -511 in de epidermale basaal membraan. Het vormt een stabiel complex met het tetraspanine CD151, dat de adhesie van $\alpha 3\beta 1$ aan laminine versterkt. Wij hebben onlangs aangetoond dat in genetisch gemodificeerde muizen waarin het gen voor de $\alpha 3$ subunit (*Itga3*) of voor CD151 (*Cd151*) is geïnactiveerd, dat beide genen een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van carcinogen (DMBA) geïnduceerde huidtumoren. In de afwezigheid van $\alpha 3\beta 1$ neemt de snelheid waarmee de huid zich vernieuwt (de turnover snelheid) toe. Het gevolg hiervan is dat langzaam delende keratinocyten verloren gaan. Er wordt verondersteld dat deze langzaam delende cellen de stamcellen zijn van de huid waaruit de kanker ontstaat. Het verlies van deze cellen zal dus leiden tot een vermindering van het aantal huidtumoren. Behalve dat $\alpha 3\beta 1$ betrokken is bij de migratie van

stamcellen, leidt het verlies van $\alpha 3\beta 1$ in goedaardige tumoren ook tot een verminderende proliferatie van cellen. Daarentegen wordt de progressie van gevorderde SCC's versneld wanneer $\alpha 3\beta 1$ afwezig. Vergelijkbare effecten zijn gevonden in muizen waarin het gen voor CD151 is geïnactiveerd in de huid. Ook in deze muizen treedt er een verlies van langzaam delende keratinocyten op met als gevolg dat er minder tumoren worden gevormd na behandeling van de huid met het carcinogeen DMBA. Echter, in tegenstelling tot wat is gevonden voor het verlies van $\alpha 3\beta 1$ zijn deze effecten afhankelijk van de aanwezigheid van TPA, dat de proliferatie en migratie bevordert terwijl het de adhesie van cellen vermindert.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het project is om na te gaan of er een verband bestaat tussen enerzijds de expressie van het integrale $\alpha 3\beta 1$ en daarmee geassocieerde eiwitten en anderzijds de klinisch en pathologische kenmerken van verschillende typen huidtumoren. Het vaststellen van een dergelijk verband kan belangrijke prognostische en therapeutische informatie opleveren.

Onderzoeksopzet

Dit is een observationeel onderzoek dat als doel heeft om vast te stellen om de expressie van de integrines $\alpha 3\beta 1$ en geassocieerde eiwitten te onderzoeken op vriescoupes van patienten met verschillende typen huidtumoren. Het betreft een proef (pilot) experiment om na te gaan of er een correlatie is tussen de hoogte van expressie van het integrale $\alpha 3\beta 1$ en daarmee geassocieerde moleculen (CD151, FAK, etc.) en de mate van progressie en het type huidtumor. In dit onderzoek zullen 4 groepen van 8 patienten met verschillende huidtumoren worden onderzocht. De expressie in deze tumoren zal worden vergeleken met die in normale huid (gelegen naast de laesie) van dezelfde patient. Daartoe zal een extra 5 mm biopt van de patient worden afgenomen. Mocht dit onderzoek interessante gegevens opleveren dan zal de studie worden uitgebreid met meer patienten om de verkregen resultaten statistisch significant te maken.

Inschatting van belasting en risico

De belasting en risico's verbonden aan dit onderzoek zijn verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn.
- enkel patiënten waarvan histologisch is vastgesteld dat zij een keratoacanthoom, actinic keratosis, Bowens disease of plaveiselcelcarcinoom hebben zullen in deze studie worden opgenomen.
- De lesies moeten in het hoofd-hals gebied, borst of in ledematen zijn gelegen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Wanneer de patient anti-kankertherapie ontvangt
- Voorafgaand aan chirurgie, radiotherapie of cryotherapie in het gebied van de lesie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-10-2013
Aantal proefpersonen:	0
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	NL45955.031.13