

Het mechanisme van tumorigenese van paragangliomen

Gepubliceerd: 18-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het primaire doel van dit project is de opheldering van het mechanisme achter de paternale overerving van SDHD en SDHAF2-gerelateerd paragangliomen. De leidende hypothese hierbij is dat er een rol is weggelegd voor een geïmprinte gen, dat zich...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene neoplasmata benigne
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PGL2012

Aandoening

- Endocriene neoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Hoofd-Hals Kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF (UL 2011-5025)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Feochromocytoom, Genetische Modificatie, Imprinting, Paraganglioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Nieuwe kennis omtrent het ontstaan van paraganglioom bij erfelijk belaste patienten.
2. Identificatie van nieuwe genen bij patiënten met een vooralsnog onbekende genetische aanleg voor paraganglioom of feochromocytoom.

Secundaire uitkomstmaten

Nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paragangliomen van het hoofd/hals-gebied zijn zeldzame, meestal goedaardige tumoren, die langzaam groeien en zelden metastaseren. De operatieve verwijdering van deze tumoren wordt bemoeilijkt door een sterke vaatingroei en inbedding in verscheidene zenuwbanen en gaat vaak met een hoge morbiditeit gepaard.

De meerderheid van alle familiair belaste patiënten in Nederland is drager van een erfelijke verandering (mutatie) op chromosoom 11. Het overervingspatroon is autosomaal dominant met *genomische imprinting*. Dit betekent dat paragangliomen vrijwel uitsluitend ontstaan als de mutatie via de mannelijke lijn wordt doorgegeven. In het verleden hebben we, in samenwerking, twee genen betrokken bij het ontstaan van hoofd/hals paragangliomen geïdentificeerd. Het SDHD gen codeert voor één van de twee membraanankers van mitochondrieel ademhalingscomplex II en het SDHAF2 gen codeert voor een SDHA-gerelateerd cofactor. Onderzoek door anderen heeft aangetoond dat ook mutaties in de SDHA, SDHB en SDHC genen, die coderen voor andere onderdelen van mitochondrieel ademhalingscomplex II, paragangliomen kunnen veroorzaken.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit project is de opheldering van het mechanisme achter de paternale overerving van SDHD en SDHAF2-gerelateerd paragangliomen. De leidende hypothese hierbij is dat er een rol is weggelegd voor een geïmprinte gen, dat zich eveneens op chromosoom 11 bevindt. De resultaten zullen gebruikt

worden om het paraganglioom *modifier* gen te identificeren. Naast dit onderzoek zullen wij ook onderzoek doen naar het voorkomen van en het mechanisme achter andere genen betrokken bij paragangliomen. Op basis hiervan kunnen belangrijke mechanismes betrokken bij het ontstaan van paragangliomen opgehelderd worden. De resultaten zullen niet alleen belangrijk zijn voor SDHD en SDHAF2-gerelateerd paragangliomen, maar mogelijk ook voor andere gerelateerd tumoren. Op de lange termijn zou dit tot de ontwikkeling van een betere behandeling voor paragangliomen kunnen leiden.

Onderzoeksopzet

- A. Betrokkenheid van patiënten bij de identificatie van het paraganglioom *modifier* gen en mogelijk nieuwe genen beperkt zich tot het afnemen van bloed en tumorweefsel. Voor het identificeren van nieuwe genen zullen bloedmonsters van patiënten en hun familieleden worden verzameld. DNA en RNA zullen worden geïsoleerd uit bloed en uit tumorweefsel dat is ingevroren of gefixeerd en ingebed in paraffine. Het DNA-onderzoek vindt gecodeerd (d.w.z. zonder namen, maar wel herleidbaar) plaats in het laboratorium. Het DNA-onderzoek zal bestaan uit mutatie-analyse van paraganglioom-genen in bloed en tumor DNA en expressie analyse van kandidaat modifier genen.
- B. Tevens zullen wij de rol van chromosoom 11 in het ontstaan van paragangliomen onderzoeken door het genotyperen van DNA-polymorfismen. DNA en RNA zal worden geïsoleerd uit tumorweefsel dat is ingevroren of gefixeerd en ingebed in paraffine. De patiënt zal om toestemming worden gevraagd dit weefsel op te vragen uit de betreffende Pathologie laboratoria. Het DNA zal worden gebruikt voor LOH-analyse en copy-number bepalingen van chromosoom 11. Stamboom-onderzoek, nodig om vast te stellen wie in de familie bekend is met de ziekte, zal worden gedaan door de behandelende KNO-specialist of de klinisch-geneticus. Voor zover nog niet gebeurd, kan het dat een mutatie drager gevraagd wordt om deel te nemen aan standaard KNO- en endocriene klinische onderzoek naar aspecten van hun specifieke ziektebeeld (addendum 2).

Inschatting van belasting en risico

Geen; aan de afname van 20 ml perifeer bloed zijn geen noemenswaardige gezondheidsrisico's verbonden, en is niet erg belastend voor betrokkenen. Het onderzoek aan tumorweefsel vindt plaats op weefsel dat is ingevroren of gefixeerd en ingebed in paraffine, waarvoor de patiënt niet extra belast hoeft te worden. Standaard KNO- en endocriene onderzoek naar klinische aspecten van het ziektebeeld (addendum 2) is geen extra belasting voor deelnemers, gezien het uitsluitend plaatsvindt in het kader van normale en verantwoord klinische zorg. Hierbij kan sprake zijn van o.a. een MRI voor het waarnemen van occulte tumoren, dan wel het afstaan van bloed voor het meten van relevante hormoonspiegels. Deze waarnemingen zullen ook gebruikt worden voor het optimaliseren van de klinische zorg van de betreffende patiënt.

Addendum 2:

Following DNA testing (with informed consent), mutation carriers at a high risk of tumors will be referred to the outpatient clinics of the Departments of Endocrinology and Otorhinolaryngology of the LUMC, a tertiary referral center for paragangliomas. Patients included in this study will be seen following standardized clinical protocols and in cases with suspected actively secreting tumors, urine will be collected in duplicate, over 24 hours, under strict dietary regulations and after stopping medication for several weeks or changing antihypertensive medication to doxazosine. In cases showing excessive catecholamine secretion, MIBG scanning and additional whole-body MRI and/or CT imaging will be used to identify the source of catecholamine overproduction. Independent of urine analysis results, whole-body MRI and/or CT imaging will be performed at least every two years. The Ear-Nose-Throat (ENT)-surgeon will examine the head and neck region, with special attention to the lower cranial nerves, annually, and if a paraganglioma is present, patients will also undergo MRI annually. In mutation carriers without evidence for head and neck paragangliomas, MRI of the head and neck region will be performed every 3-5 years.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20
2333 ZC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Eindhovenweg 20
2333 ZC Leiden
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)

1. Mutatie drager van een paraganglioom-gerelateerd mutatie, zonder klinisch aantoonbare tumor
2. Patient met paraganglioom of feochromocytoom

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voldoet niet aan inclusiecriteria

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: 15-05-2013

Aantal proefpersonen: 18

Type:

Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:

18-07-2012

Soort:

Eerste indiening

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (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

NL39632.058.12