

De biologische effecten van veroudering in relatie tot acute myeloide leukemie (AML) bij oudere patiënten

Gepubliceerd: 24-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen veroudering en kanker.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39102

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veroudering van het hematopoietische systeem

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding (RUG 2009-4566)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - AML, - veroudering, hematopoietische stamcellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We streven ernaar om moleculaire signalen te identificeren die door veroudering worden geactiveerd om stamcellen te beschermen tegen beschadiging, maar die worden uitgezet in AML cellen bij oudere patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

We streven ernaar te kunnen onderzoeken of oncogene hits andere moleculaire en cellulaire consequenties hebben afhankelijk van de leeftijd van de doelcel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute myeloïde leukemie (AML) is een kwaadaardige ziekte van het bloed. AML komt op alle leeftijden voor, maar voornamelijk bij oudere patiënten (>60 jaar). De afgelopen decennia is er veel vooruitgang geboekt in de behandelresultaten van deze ziekte. Echter, alleen patiënten jonger dan 60 jaar hebben hiervan geprofiteerd. Vanwege verschillen in klinische eigenschappen (bv inherente chemotherapie resistentie) en biologische eigenschappen (bv het meer voorkomen van complexe afwijkende karyotypes) bij AML van oudere patiënten, wordt AML bij ouderen steeds vaker beschouwd als een aparte ziekte. Het ontbreken van moleculaire gegevens om deze verschillen tussen AML bij ouderen en AML bij jongeren te verklaren, heeft ons gemotiveerd om gen-expressie profielen van AML cellen van jonge en oude patiënten te vergelijken. Dit onderzoek toonde aan dat er inderdaad moleculaire (=gen-expressie) verschillen zijn tussen AML cellen van oudere en jongere patiënten. Een opvallend gen in deze set was p16, dat minder tot expressie kwam bij AML cellen van oudere patiënten, terwijl het tijdens normale veroudering van gezonde hematopoietische stamcellen juist hoger tot expressie komt. Er wordt zelfs algemeen aangenomen dat de verhoogde expressie van p16 tijdens veroudering een belangrijke rol speelt om beschadigde stamcellen *uit te zetten* zodat deze geen kwaadaardige ziekte meer kunnen veroorzaken. Als gevolg hiervan neemt het aantal functionele stamcellen af en daardoor het herstelvermogen van de verschillende weefsels.

Dus de verhoogde expressie van p16 tijdens veroudering beschermt ons tegen kanker, die veroorzaakt zou worden door ophoping van schade aan DNA en eiwitten tijdens het ouder worden, met als consequentie dat we verouderen. Vanuit dit perspectief geeft de verlaagde expressie van p16 in AML cellen van oudere patiënten een interessante link tussen veroudering en kanker. De verlaagde expressie van p16 in AML cellen van oudere patiënten ten opzichte van jongere patiënten, suggereert dat het uitschakelen van mechanismen die ons beschermen tegen ophoping van DNA schade (zoals verhoogde expressie van p16), de ontwikkeling van leukemie in oude stamcellen bevorderen.

Doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen veroudering en kanker. In de eerste plaats willen we een lijst van genen samenstellen, naast p16, die een specifieke rol spelen bij het ontwikkelen van AML bij oudere patiënten. In vervolg experimenten willen we het biologisch belang van deze genen in CD34+ gezonde en AML cellen aantonen. Verder willen we begrijpen waarom het aanzetten van een bepaald oncogen in een jonge stamcel andere consequenties heeft dan het aanzetten van dit oncogen in een oude stamcel. Technisch kunnen we dit bereiken door oude en jonge hematologische stam-/voorloper- cellen te infecteren met virussen waarin een bepaald kanker gen aanstaat. Ook de oorzaak waarom bepaalde genen tijdens normale veroudering in gezonde weefsels anders tot expressie komen dan in AML cellen willen we onderzoeken. We zullen hierbij vooral focussen op epigenetische regulatie mechanismen.

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek is om meer inzicht te krijgen in de relatie tussen veroudering en kanker.

Onderzoeksopzet

Zie hoofdstuk 4 en 5 protocol.

Inschatting van belasting en risico

Risico's voor deelnemers aan het onderzoek zijn:

1. De operatie zal een paar minuten worden vertraagd voor oudere deelnemers die een heupvervanging ondergaan.
2. Er worden geen risico's verwacht voor vrijwilligers jonger dan 35 jaar en de gezonde mogelijk donoren.
3. Bloeding als gevolg van de beenmergpunctie wordt niet als probleem beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- diagnose van normaal goede gezondheid
- deelnemer mag niet lijden aan een hematologische aandoening
- mensen > 60 jaar die een nieuwe heup ontvangen
- gezonde vrijwilligers < 35 jaar
- gezonde mogelijke donor die een routine beenmerg punctie ondergaat als onderdeel van het standaard medische onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten met een hematologische aandoening

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-11-2010

Aantal proefpersonen: 75

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NL32763.042.10