

16583 - Ontrafelen van mutatieveroorzakende breukherstelmechanisme(n) en overlevingsmechanismen in kankercellen: polymerase-theta-biologie in DNA-breukherstel (Marcel Tijsterman)

Aanleiding / achtergrond en probleemstelling

Kanker is een Darwinistische ziekte waarbij cellen de capaciteit verwerven om zich grotendeels ongecontroleerd en onbeperkt te vermenigvuldigen. De brandstof voor deze ontwikkeling zijn mutaties, die vaak worden versterkt door een vroeg verworven instabiliteit van het genoom - een erkend kenmerk van kanker. Onlangs is vastgesteld dat mutaties die zich opstapelen in tumorcellen met een defect in het foutloos repareren van DNA breuken het gevolg zijn van een minder accuraat breukherstelmechanisme waarbij het enzym polymerase theta (POLQ) een essentiële rol vervult. Tevens is gebleken dat deze cellen dit enzym nodig hebben om te kunnen delen. Dit inzicht heeft geleid tot een enorme ontwikkeling om zogenaamde small-molecule inhibitors te vinden die de functie van dit eiwit specifiek remmen om zo kankercellen te doden. Ook is er de realisatie dat er nog weinig bekend is over dit breukherstelmechanisme.

Voorgestelde oplossing/doelstelling

Het doel van dit voorstel is om te begrijpen hoe dit (en mogelijke andere) intrinsiek mutatieveroorzakende breukherstelmechanisme(n) werkt, en ook of er in deze route(s) nog andere eiwitten zijn, die wanneer ze geremd worden de groei van tumorcellen tegengaan.

Plan van aanpak / onderzoeksopzet

Het voorgestelde project bouwt voort op een eerder door het KWF gefinancierd "Hoog risico" project. Daarbij was het idee om via een vernuftig gebruik van recent ontwikkelde CRISPR-technieken alle eiwitten die een menselijke cel bezit te toetsen op de invloed van inactivatie ervan op een veranderd DNA-breukherstelpatroon, met name gericht op veranderingen die lijken op die gevonden worden wanneer polymerase theta wordt geremd. Deze opzet is geslaagd en het huidige project stelt zich ten doel de functie van de geïdentificeerde eiwitten in detail te bestuderen.

Verwachte uitkomst / relevantie voor de kankerpatiënt

De verwachting is dat na de voltooiing van dit onderzoek we een veel beter begrip hebben van hoe cellen hun DNA breuken herstellen, welke eiwitten daar zorg voor dragen, en wat de consequenties zijn als dat wordt verstoord. Dit is om twee redenen relevant voor kankerpatiënten: 1) de bestudeerde factoren zouden goede aangrijpingspunten kunnen zijn voor de ontwikkeling van antikankermiddelen, zoals nu het geval is voor remmers van polymerase theta; 2) Polymerase theta-remmers worden nu getest in klinische trials, echter is er tot op heden vrijwel niets bekend over de gevolgen voor de cellen (ook bijvoorbeeld voor normale niet-tumorcellen); ons voorgestelde wetenschappelijk onderzoek heeft als doel daar inzicht in te brengen.

Vervolgstappen / implementatie

Onze onderzoeksgroep heeft nauwe contacten met alle relevante partijen die nu remmers voor polymerase theta ontwikkelen en in de kliniek testen (onder andere Artios Pharma en Repare therapeutics). In overleg met hen zal worden bekeken of onze resultaten naar de patiënt kunnen worden gebracht.

16486- Aanvullende diagnostische test biedt nauwkeurigere inschatting van het risico op kanker voor varianten in BRCA1, BRCA2 en PALB2 (Maaïke Vreeswijk)

Achtergrond en probleemstelling

Bij verdenking van een erfelijke aanleg voor borst- en/of eierstokkanker kan erfelijkheidsonderzoek worden uitgevoerd. Pathogene varianten (ziekteveroorzakende genverandering) in de genen BRCA1, BRCA2 en PALB2 leiden tot een sterk verhoogd risico op borst- en/of eierstokkanker. Soms worden tijdens dit onderzoek echter DNA-veranderingen gevonden waarvan onduidelijk is of ze het risico op kanker verhogen; deze worden "Variant of Uncertain Significance" (VUS) genoemd. Draggers van een VUS hebben te maken met onzekerheid bij het maken van keuzes over behandelingsopties, zoals de intensiteit van screening en eventuele preventieve maatregelen. DNA-testen om dragerschap bij familieleden vast te stellen, worden niet uitgevoerd.

In Nederland wordt al jaren wetenschappelijk onderzoek naar VUS in verschillende borstkankergenen. Met financiële steun van het KWF hebben wij een functionele gen-test ontwikkeld om te bepalen of een VUS de functie van het gen verstoort. Deze VIP (Variant Impact on Protein) test is op dit moment beschikbaar en gevalideerd voor de "hoog-risico" genen BRCA1, BRCA2 en PALB2. Er blijkt een sterke correlatie tussen de mate waarin de VUS de functie van het gen aantast en het risico op kanker; hoe meer functieverlies, hoe hoger het risico.

Onderzoeksrichting/voorgestelde oplossing

De VIP test wordt momenteel alleen uitgevoerd in onderzoeksverband. Dit project heeft als doel deze test in de genetische diagnostiek te implementeren, zodat deze beschikbaar is voor alle dragers van een VUS in BRCA1, BRCA2 of PALB2 en vergoed wordt door de zorgverzekeraars.

Relevantie

Dit project is van groot belang voor dragers van een VUS in BRCA1, BRCA2 of PALB2, en hun familieleden. Met de VIP test kan worden vastgesteld of een VUS het risico op kanker wel of niet verhoogt. Dit is belangrijk voor het bepalen van het juiste klinische advies voor zowel de drager én familieleden.

Onderzoeksvragen

- Hoe moet de huidige uitvoering van de VIP test worden aangepast om te voldoen aan de eisen voor een genetisch diagnostiek laboratorium?
- Hoe kan het LUMC de uitvoering van de VIP test landelijk faciliteren?

Onderzoeksopzet

Het onderzoek omvat de volgende stappen:

- Inventarisatie van de diagnostische eisen voor de VIP test (ISO 15189; IVDR 2017/746)
- Aanpassing van de VIP test om aan deze eisen te voldoen
- Uitvoering van de VIP test voor VUS op aanvraag van de klinisch geneticus
- Bepaling van de klinische relevantie van de VUS volgens internationale richtlijnen

Verwachte uitkomsten

Voor elke geteste VUS zal bekend zijn of, en in welke mate, de functie van het gen verstoord is. Hoe groter het functieverlies, hoe hoger het risico. Wanneer de variant het risico sterk verhoogt, kan intensieve screening met mammografie en/of MRI of een risico-reducerende operatie worden overwogen. Familieleden kunnen worden getest op dragerschap. Indien de variant het risico op kanker niet verhoogt, dan blijft het eerder gegeven screeningsadvies, gebaseerd op o.a. familiegeschiedenis, ongewijzigd, omdat de mogelijke (genetische) oorzaak nog steeds onbekend is.

Omschrijving stappen nodig om resultaat te implementeren

Als de VIP test voldoet aan de diagnostische eisen, kan deze als aanvullende test worden aangeboden en gedeclareerd bij de zorgverzekeraar.

16741- Implementatie CanRisk voor borstkankerfamilies (Christi van Asperen)

Achtergrond en probleembeschrijving

Binnen borstkankerfamilies leidt het gebruik van een gepersonaliseerde risicoschatting tot meer effectieve en toegepaste screening op borstkanker en is mogelijk ook kostenbesparend omdat de juiste zorg bij de juiste vrouw terecht komt. Als er daadwerkelijk een verhoogd risico is op borstkanker, zal intensiever worden gescreend, met als resultaat het vroeger opsporen van borstkanker met een betere prognose en minder intensieve behandeling. Tegelijkertijd worden vrouwen met een lager risico op borstkanker behoed voor onnodige screening waarvan de effectiviteit namelijk niet is aangetoond. Daarnaast heeft screening ook nadelen, waaronder fout positieve uitslagen en overdiagnostiek.

Onderzoek heeft aangetoond dat het BOADICEA model en de bijbehorende online CanRisk tool een nuttig hulpmiddel zijn voor het berekenen van het borstkankerrisico. Ook wordt het risico weergegeven in een figuur voor adviesvraagster. Het combineert de uitslag van de DNA test naar borstkankergenen, polygene risico score, familiegeschiedenis, dichtheid van borstklierweefsel en andere persoonlijke risicofactoren. Gebruik van CanRisk kan zorgen voor een meer eenduidig beleid ten aanzien van de risicoschatting en het bijbehorende advies.

Echter, het gebruik van CanRisk is zeer tijdrovend. Het wordt nog niet ondersteund op afdelingen Klinische Genetica in de elektronische patiëntendossiers en de daarbij gebruikte stamboomprogramma's. Als gevolg daarvan moet veel data handmatig worden ingevoerd, waardoor in de praktijk vaak geen optimale CanRisk berekening wordt gedaan.

Voorgestelde oplossing

Het gebruik van CanRisk zou ondersteund kunnen worden als zoveel mogelijk gegevens geautomatiseerd kunnen worden ingeladen in CanRisk. Het is dan ook minder foutgevoelig.

Relevantie

Een nauwkeurigere en persoonlijker risicoschatting zal vrouwen uit borstkankerfamilies en artsen helpen beslissingen te nemen over borstkankerscreening en risico verlagende operaties om het risico op kanker en/of de daaropvolgende sterfte te verminderen.

Betere kennis over het risico op borstkanker kan vrouwen ook in staat stellen beter geïnformeerde beslissingen te nemen.

Projectdoelen

Met dit landelijke implementatieproject wordt beoogd om CanRisk op een efficiënte, gebruiksvriendelijke en toekomstbestendige wijze te gaan gebruiken op alle acht afdelingen Klinische Genetica in Nederland,. De doelgroep zijn adviesvraagsters uit borstkankerfamilies (die zelf een DNA test krijgen). Dit wordt bewerkstelligd door het gebruik van CanRisk zoveel mogelijk te automatiseren en te uniformeren. Na vier jaar wordt dit uitgevoerd bij minimaal 80% van de adviesvraagsters.

Projectopzet en relevante partijen

De implementatie zal beginnen met het doorvoeren van IT-aanpassingen om zoveel mogelijk geautomatiseerde invoer van gegevens voor CanRisk mogelijk te maken. Samen met de Werkgroep Klinische Oncogenetica wordt het gebruik van CanRisk verder gestandaardiseerd. In nauwe samenwerking met de Universiteit van Cambridge, die het model ontwikkeld heeft, zal onderwijs aan de gebruikers worden gegeven. Fictieve klinische situaties zullen worden besproken met de deelnemende afdelingen om een uniform gebruik van CanRisk te ondersteunen. Om niet-klinische genetische zorgprofessionals, zoals chirurgen en gynaecologen, als toekomstige gebruikers te informeren, zullen informatieve bijeenkomsten worden georganiseerd. Patiëntenverenigingen worden nauw betrokken bij de ontwikkeling van communicatiemiddelen zoals filmpjes en folders. Er zal veel aandacht worden besteed aan de communicatie en het begrijpen van CanRisk om de acceptatie op lange termijn te ondersteunen. De implementatie van CanRisk zal worden geëvalueerd op de implementatiedoelstelling.