

ADDress

Translationale Forschung für Menschen mit DNA-Reparaturdefekten

(Tranlational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response)

Ergänzung zu CPS-Registry 01

Hintergrund

Störungen mit abnormalen DNA-Reparaturschäden (Disorders with Abnormal DNA Damage Response, DADDR) sind seltene genetische Erkrankungen mit eingeschränkter DNA-Reparatur. Ein gemeinsames Merkmal der Betroffenen ist ein stark erhöhtes Krebsrisiko. Die Behandlung ist aufgrund des bestehenden Gendefekts meist kompliziert. Die Patienten können, wenn sie mit analogen Bestrahlungs- bzw. Chemotherapieprogrammen behandelt werden wie Patienten mit Krebserkrankungen ohne zugrunde liegende DNA-Reparaturdefekte, unter übermäßiger Toxizität, Zweitneoplasien und schlechtem Behandlungserfolg leiden. Zudem kann die Sterblichkeit erhöht sein. Die Entwicklung von Behandlungsstrategien ist daher dringend erforderlich.

ADDress (Abnormal DNA Damage Response) ist ein Konsortium mit dem Ziel, einen translationalen Forschungsansatz unter Beteiligung von Patientenvertretern, Ärzten verschiedener Fachrichtungen und Wissenschaftlern zu entwickeln, um die medizinische und psychosoziale Versorgung, die Krebsüberwachung, Diagnose und Therapie von Menschen mit Störungen der DNA-Reparatur zu verbessern.

Unser Ziel ist es, (1) eine Informations-, Beratungs- und Dateneingabepattform für DADDR-Familien und medizinisches Fachpersonal zu schaffen; (2) die molekularen Ursachen von DADDRs weiter zu untersuchen; (3) die psychosoziale Unterstützung auf evidenzbasierte Weise voranzutreiben; (4) die Krebsüberwachung durch Bildgebung, Pathologie und genetische Analysen zu verbessern; (5) Krebstherapieziele zu identifizieren und die Diagnose von Krebs durch das Studium von Mutations- und Methylierungssignaturen von DADDR-bezogenem Krebs zu verbessern; und (6) präklinische Modelle zur Suche nach neuen Therapien für Patienten mit DADDR-assoziiertem Krebs zu erstellen, die in frühen klinischen Studien getestet werden können.

Deutschlandweit forschen und arbeiten mehrere Wissenschaftler an diesen oben genannten Punkten. ADDress setzt sich aus folgenden 9 Subprojekten und ihren jeweiligen Verantwortlichen zusammen:

- 1) Koordinierungsstelle des Konsortiums für die Forschung zu DADDRs**
Christian Kratz, Lorenz Grigull, Beate Dörgeloh, Christina Dutzmann, Hannover

- 2) Genidentifikation und Funktionsanalyse**
Reinhard Kalb, Detlef Schindler, Würzburg

- 3) Optimierung des Krebsfrüherkennungsprogramms für Patienten mit DADDRs**
Sarah Schott, Imad Maatouk, Heidelberg

- 4) Personalisierte onkologische Früherkennungsplattform (POSIP) - eine ultraschnelle mikrostrukturelle Gewebeabbildung unter Verwendung von kontrastmittelfreier, diffusiver künstlicher Intelligenz für Patienten mit DADDRs**
Heinz-Peter Schlemmer, Sarah Schott, Tristan Kuder, Katerina Deike-Hofmann, Heidelberg
- 5) Verbesserung der oralen Krebsfrüherkennungsuntersuchung für Patienten mit Fanconi-Anämie**
Martin Schramm, Eunike Velleuer, Ralf Dietrich, Düsseldorf
- 6) Rolle der klonalen Evolution bei der Entwicklung hämatologischer Neoplasien**
Gudrun Göhring, Hannover
- 7) Zeitabhängige klonale Evolution bei Patienten mit vererbter abnormaler DNA-Reparaturstörung als Verlauf der Krankheitsprogression**
Felicitas Thol, Hannover
- 8) Genetische und epigenetische Profilerstellung und bioinformatische Analysen von DADDRs**
Stefan Pfister, Natalie Jäger, Martin Sill, Heidelberg
- 9) Entwicklung von PDX-Modellen und Wirkstoffscreening in DADDR**
Till Milde, Heidelberg

Geplantes Vorgehen

Blut-, Knochenmark-, Haut- sowie Tumorproben und Wangenschleimhautabstriche sollen gezielt bei Patienten mit ausgewählten KPS untersucht werden. Zunächst sollen Proben bei Patienten mit folgenden KPS erfasst werden:

- Ataxia-Telangiectasia
- Bloom-Syndrom
- DNA-Ligase IV Defizienz
- Dyskeratosis congenita
- Fanconi-Anämie
- Konstitutionelle Mismatch Repair-Defizienz
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Nijmegen-Breakage-Syndrom
- Rothmund-Thomson-Syndrom
- Werner-Syndrom
- Xeroderma Pigmentosum

Eine Erweiterung um andere KPS ist möglich.

Es sollen ausschließlich Patienten eingeschlossen werden, die bereits im CPS-Registry 01 registriert sind. Für die Untersuchung der ADDRESS Proben erfolgt eine gesonderte Aufklärung der Patienten mit einem entsprechenden Informationsschreiben. Eine separate Einverständniserklärung wird eingeholt.

Durchführung

Bei Patienten ausgewählter KPS sollen Blut-, Knochenmark-, Tumorproben und Wangenschleimhautabstriche sowie Hautproben entnommen werden. Blutentnahmen (ca. 45ml) werden möglichst im Rahmen einer diagnostischen oder routinemäßig vorgenommenen Blutentnahme vorgenommen. Eine zusätzliche Blutentnahme kann in Einzelfällen erforderlich sein. Knochenmark wird ausschließlich im Rahmen einer diagnostischen oder routinemäßig vorgenommenen Knochenmarkentnahme erfolgen. Hautbiopsien werden möglichst im Rahmen einer Knochenmarkentnahme erfolgen. In einigen Ausnahmefällen ist es möglich, dass eine zusätzliche Hautprobenentnahme als Hautstanze im Rahmen der Fibroblastengewinnung nötig wird, falls im Rahmen der diagnostischen Knochenmarkpunktion keine ausreichende Hautprobe entnommen werden konnte. Eine Tumorprobe wird nur dann für Forschungszwecke aufgehoben, wenn aus medizinischen Gründen eine Tumorentnahme oder Biopsie durchgeführt wird. Die Größe der Tumorprobe kann nicht genau vorhergesagt werden, da sie von der Größe der entnommenen Probe abhängt. Es wird sichergestellt, dass nur dann Proben für die Forschung aufgehoben werden, wenn genügend Tumormaterial für diagnostische und therapeutische Entscheidungen entnommen werden konnte. Daher entstehen auch hier keine zusätzlichen Risiken. Der Wangenschleimhautabstrich wird zur Gewinnung von DNA mit einem Wattestäbchen zusätzlich durchgeführt.

Zur Identifikation der Proben werden diese mit den Initialen, dem Geburtsquartal und Geburtsjahr des Patienten beschriftet und entweder an die Registerzentrale nach Hannover oder direkt an eine der 9 Subgruppen versandt. Der jeweilige Empfänger wird abhängig von der Probe bestimmt. So werden frische Tumorproben für Subprojekt 9 direkt nach Heidelberg geschickt. Die Hautproben werden im Rahmen von Subprojekt 2 direkt nach Würzburg geschickt. In der Registerzentrale in Hannover werden die weiteren Proben gesammelt, koordiniert und an die entsprechenden Subgruppen weiterverschickt.

Die Probenüberstände sollen für zukünftige Fragestellungen zum Einsatz kommen können, die sich möglicherweise aus den jetzt geplanten Validierungsstudien ergeben. Hierfür muss dann aber vorab ein separates Ethikvotum zum jeweiligen geplanten Projekt eingeholt werden. Die genannten Probenüberschüsse werden bis zum Ende des Forschungsvorhabens in der Hannover Unified Biobank gelagert. Die klinischen Daten werden auf einem Server des ZIMT der Medizinischen Hochschule Hannover bis zum Endpunkt des Forschungsvorhabens gespeichert.

Aufgrund der Forschungsergebnisse werden keine klinischen Entscheidungen getroffen und die Patienten werden nicht über Ergebnisse ihrer zusätzlichen Probeentnahmen informiert.

Ein direkter persönlicher Nutzen ergibt sich für die an dem Forschungsvorhaben teilnehmenden Patienten nicht. Die Forschung wird in Fachjournalen publiziert und wird maßgeblich zum Erkenntnisgewinn von KPS beitragen und möglicherweise zu einer verbesserten Versorgung und Therapie Betroffener führen.