

Ethikantragsnummer: 7233

Titel: Cancer-Predisposition-Syndrome Registry 01

Ergänzung zu CPS-Registry 01: ADDress

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 zugrundeliegende 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 Dateneingabeplattform 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 10 Subprojekten und ihren jeweiligen Verantwortlichen zusammen:

1) Koordinierungsstelle des Konsortiums für die Forschung zu DADDRs

Christian Kratz, Hannover

2) Psychosoziale Betreuung von Menschen mit DADDR und ihren Familien

Imad Maatouk, Würzburg

3) Genetische Untersuchungen zu DADDR

Reinhard Kalb, Würzburg

4) Profilierung der metabolischen Veränderungen beim Li-Fraumeni Syndrom als Grundlage für neue therapeutische Strategien

Laura Hinze, Hannover

5) Multiparametrische Ganzkörper-MRT bei Personen, die vom Li-Fraumeni Syndrom betroffen sind

Heinz-Peter Schlemmer, Heidelberg

6) Liquid Biopsies für die Früherkennung von DADDR

Kristian Pajtler, Heidelberg

7) Merkmale und klinische Folgen der klonalen Hämatopoese und ihrer Entwicklung während der Chemotherapie bei Patienten mit Li-Fraumeni Syndrom

Felicitas Thol, Hannover

8) Somatische Landschaft: Analyse von Mutationssignaturen, Methylierungsmustern und Tumorheterogenität mit Einzelzellauflösung bei Erkrankungen mit abnormaler DNA-Schadensreaktion und -Reparatur

Stefan Pfister, Heidelberg

9) Identifizierung von therapeutischen Schwachstellen, die sich aus dem Zusammenspiel von konstitutionellem *TP53*-Verlust und abnormer MYCN-Aktivierung ergeben

David Jones, Heidelberg

10) Validierung neuartiger medikamentöser Behandlungen für LFS-Tumore

Till Milde, Heidelberg

Geplantes Vorgehen

Blut-, Knochenmark-, Haut- sowie Tumorproben und Wangenschleimhautabstriche sollen gezielt bei Patienten mit ausgewählten Krebsprädispositionssyndromen (KPS) untersucht werden. Es 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. Es soll den Patienten möglichst im Rahmen einer diagnostischen oder routinemäßigen Blutentnahme Blut (ca. 25ml) entnommen werden. 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 Knochenmarkspunktion 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 10 Subgruppen versandt. Der jeweilige Empfänger wird abhängig von der Probe bestimmt. So werden frische Tumorproben für Subprojekt 10 direkt nach Heidelberg geschickt. Die Hautproben werden im Rahmen von Subprojekt 3 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 MIT 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.

Der Nutzen für die teilnehmenden Patienten zeigt sich darin, dass sie mehr Wissen über die eigene Krankheit erlangen. Für das Fachpersonal bietet sich dadurch eine bessere Beratung der Patienten und deren Angehörigen. Es handelt sich hierbei um eine Beobachtungsstudie, die den klinischen Verlauf untersucht, wodurch Betroffene jeden Alters profitieren können.

Die Forschung wird in Fachjournals publiziert und wird maßgeblich zum Erkenntnisgewinn von KPS beitragen und möglicherweise zu einer verbesserten Versorgung und Therapie Betroffener führen.