

Onderzoeksplan GIST-farmacogenetica in het LUMC

Prof dr. A.J. Gelderblom, drs. M.C. Verboom, afdeling Klinische Oncologie, LUMC

### ***Het verband tussen genetische variaties van GIST-patiënten met de overleving en bijwerkingen bij behandeling met tyrosine kinase remmers.***

Gastrointestinale stromale tumoren ontstaan in de cellen van Cajal in het maag-darmkanaal en deze tumoren worden behandeld met de tyrosine kinase remmers imatinib en sunitinib. Helaas bestaat er flinke variatie in het klinisch nut voor de patiënten die deze middelen gebruiken. Er wordt verondersteld dat een groot deel van die variatie is te verklaren door verschillen in de genetische eigenschappen van een patiënt.

Voor dit project worden de klinische gegevens uit de patiëntenstatussen opgetekend. Hiervoor is een specifiek formulier geschreven met daarin vragen over de ziektegeschiedenis, behandeling en bijwerkingen. Daarnaast wordt een DNA-monster van elke patiënt genomen, meestal middels een extra buisje bloed op een moment dat een patiënt wordt geprikt om een andere reden.

Het DNA wordt getest op specifieke genetische variaties: enkelvoudige nucleotide polymorfismes (*single nucleotide polymorphisms, SNPs*). SNPs zijn stukjes DNA waarin tussen mensen kleine verschillen kunnen zitten. De SNPs die voor dit onderzoek zijn geselecteerd, bevinden zich in genen die van belang zijn voor de manier waarop het lichaam tyrosine kinase remmers verwerkt en de manier waarop deze middelen in het lichaam effect hebben.

De klinische data wordt vervolgens gekoppeld met de uitslagen van het SNP-onderzoek. Hiermee kan worden vastgesteld welke genetische variaties van invloed zijn op de overleving van patiënten of die invloed hebben op het optreden en hevigheid van bijwerkingen.

Tot dus verre is een groot aantal geneesmiddelen getest op de werkzaamheid tegen GIST. Op dit moment zijn twee middelen goedgekeurd als behandeling voor GIST, maar hopelijk kan dit aantal in de nabije toekomst worden uitgebreid. In dat geval kan er per patiënt een echte keuze gemaakt worden welk(e) middel(len) te geven. Dit idee, waarin behandelkeuzes gebaseerd worden op individuele (genetische) patiëntkarakteristieken, wordt gepersonaliseerde geneeskunde (*personalised medicine*) genoemd.

Dit onderzoek bouwt eerder onderzoek vanuit oa het LUMC uit. Zo werden SNPs gevonden die voorspellend waren voor het optreden van bepaalde bijwerkingen in patiënten die sunitinib gebruiken. Ook werden SNPs gevonden die verband houden met verschillen in de duur van overleving van patiënten die sunitinib gebruiken voor een niercelcarcinoom.

De huidige studie is een stap op weg naar gepersonaliseerde geneeskunde en het resultaat kan potentieel toekomstige behandelkeuzes beïnvloeden. Hierdoor kunnen artsen de medicijnen aan een individuele patiënt met vertrouwen voorschrijven dat het middel bij die patiënt langdurig effect zal hebben met acceptabele bijwerkingen. Hiermee worden onnodige bijwerkingen en onsuccesvolle behandelingen worden voorkomen.