

## **Nieuwsbrief Onderzoek Granulosaceltumoren Juli 2018**

Landelijk onderzoek van start!

### **Introductie**

Een jaar geleden is de afdeling Gynaecologische Oncologie van het UMC Utrecht in samenwerking met onder meer de afdelingen Moleculaire Genetica, Medische Oncologie en Pathologie gestart met onderzoek dat zich specifiek richt op granulosaceltumoren van de eierstok. Dit onderzoek is mogelijk gemaakt door een subsidie van het "Granulosafonds Philine van Esch". Granulosaceltumoren zijn een zeldzame vorm van eierstokkanker met ongeveer 15 à 20 nieuwe gevallen in Nederland per jaar. Hoewel granulosaceltumoren minder snel groeien dan de meest voorkomende vormen van eierstokkanker, kunnen de tumoren wel terug komen en dan is de behandeling ervan belastend voor de patiënt. Wereldwijd onderzoek naar eierstokkanker richt zich met name op de meest voorkomende vormen. Daarom is er over granulosaceltumoren nog veel onbekend en hebben wij de kans om deze tumor 'te ontrafelen' met beide handen aangegrepen. Er is een onderzoeksteam samengesteld bestaande uit wetenschappers met een klinische en met een meer moleculaire achtergrond, epidemiologische en/of bioinformatische vaardigheden, en zowel kennis van gynaecologie, oncologie, genetica en pathologie, zodat zij elkaar goed aanvullen. De onderzoekers werken nauw samen en tijdens de werkbesprekingen wordt de voortgang van de verschillende projecten besproken. Door middel van deze nieuwsbrief brengen we u graag op de hoogte van de vorderingen van het onderzoek.

### **Landelijke studie**

Het onderzoek naar granulosaceltumoren sluit aan bij het onderzoek naar de meest voorkomende vormen van eierstokkanker zoals dit ook in het UMC Utrecht wordt verricht. Samen met onderzoekers uit dit team wordt nu ook bij granulosaceltumoren het DNA en RNA- profiel van de tumor in kaart gebracht. Hierbij onderzoeken we of genen waarvan door anderen al eerder een relatie met kanker is aangetoond, ook betrokken zijn bij granulosaceltumoren. Daarnaast zijn we juist ook op zoek naar veranderingen in nieuwe genen. Voor dit onderzoek is het belangrijk om weefsel te verzamelen van zoveel mogelijk patiënten met een granulosaceltumor. Om daarover te kunnen beschikken zijn samenwerkingen aangegaan met een toenemend aantal ziekenhuizen. Inmiddels hebben wij al de vereiste toestemming van de medisch-ethische toetsingscommissie gekregen om het onderzoek uit te voeren in het UMC Utrecht, het UMC Groningen, het Amsterdam UMC, LUMC in Leiden en Catharina ziekenhuis in Eindhoven. Deze samenwerking wordt steeds verder uitgebreid.

### **1**

De patiënten in de deelnemende ziekenhuizen worden gevraagd om een klein deel van hun tumor weefsel, dat de arts bij de behandeling heeft weggehaald, af te staan voor onderzoek. Verder worden de tumor cellen buiten het lichaam van de patiënt vermeerderd (kweken) om vervolgens geneesmiddelen te identificeren die de tumorcellen doden. Ook wordt er tijdens de behandeling en follow up extra bloed afgenomen. Hiermee onderzoeken we bepaalde eiwitten en stukjes DNA die door de tumor in het bloed worden uitgescheiden. Dit zogenaamde circulerend tumor DNA is mogelijk een goede maat voor de activiteit van de tumor en kan op die manier als tumor marker gebruikt worden.

### **Eerste DNA analyses**

Initiatievisite UMC Groningen

Vlnr: Marco de Bruyn, ST Paijens, HW Nijman, JF Roze

Naast het opzetten van de landelijke prospectieve studie, hebben wij inmiddels granulosaceltumor weefsel verzameld, van het UMC Utrecht, Amsterdam UMC en UMC Groningen, dat in het verleden door

de afdeling pathologie in het weefsel archief is. Van 15 patiënten hebben we het DNA inmiddels onderzocht en de optredende veranderingen geanalyseerd. We hopen deze binnenkort te kunnen presenteren. We zijn hierbij vooral op zoek naar veranderingen in genen waar geneesmiddelen op kunnen aangrijpen

### **Het FOXL2 gen**

In het DNA van granulosaaceltumoren komt vaak een verandering (mutatie) voor in het zogenaamde FOXL2 gen. Deze verandering is veel onderzocht en komt voor bij ongeveer 97% van de patiënten met een granulosaaceltumor. Ook wij vinden in ons onderzoek deze mutatie vaak terug. Wij onderzoeken nu hoe het FOXL2 eiwit, dat geproduceerd wordt door het gemuteerde FOXL2 gen, zich gedraagt. FOXL2 behoort tot de FOX-familie van genen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat FOXL2 en andere FOX-familie genen zoals FOXO3 een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van granulosa cellen en de vorming van follikels in de eierstok.

Op dit moment is er nog geen behandeling die specifiek gericht is op de FOXL2-mutatie.

Er moet nog onderzocht worden waar FOXL2 aan het DNA bindt om de productie van andere eiwitten te reguleren.

## **2**

Ook moeten we nog beter begrijpen hoe FOXL2 een interactie aangaat met andere eiwitten, waaronder andere FOX-eiwitten, en door welke eiwitten de activiteit van het gemuteerde FOXL2 eiwit wordt gereguleerd. Ons onderzoek richt zich onder meer op deze interacties. Wellicht zijn deze eiwitten in tegenstelling tot FOXL2, wel te beïnvloeden met medicijnen.

### **Celkweken granulosa tumorcellen**

We zijn op dit moment bezig om de geschikte kweekcondities te vinden om granulosaaceltumoren in 3D te kunnen laten groeien. Deze 3D celkweken worden ook wel organoïden genoemd. We hebben inmiddels van meerdere patiënten tumorweefsel verzameld die we in kweek hebben gebracht onder verschillende omstandigheden. De groeifactoren die we gebruiken zijn enerzijds afgeleid van de kweekcondities die gebruikt worden voor organoïden van andere celtypen en anderzijds gebaseerd op wat we weten van granulosa cellen. We zullen deze kweekcondities blijven uitbreiden en optimaliseren en werken nauw samen met andere onderzoekers en instanties die ook onderzoek doen naar het kweken van organoïden van andere soorten kanker. Het op deze manier kweken van cellen maakt het onder meer mogelijk om het effect van geneesmiddelen in het laboratorium te testen. Dit is een belangrijke stap om, wanneer bij het eerder beschreven DNA-onderzoek afwijkingen in genen worden gevonden waar geneesmiddelen op kunnen aangrijpen, medicijnen te testen.

### **Kweken normale granulosa cellen**

We hebben granulosa cellen verzameld van vrouwen die een Ivf-behandeling hebben ondergaan en ons toestemming hebben gegeven om deze cellen te gebruiken voor onderzoek. Deze granulosa cellen zitten om de eikel heen en blijven na de behandeling als zogenaamd restmateriaal over. De granulosa cellen zijn succesvol in kweek gebracht en in samenwerking met de afdeling pathologie zijn we nu bezig om vast te stellen dat deze celkweken inderdaad granulosa cellen bevatten. Als dit geverifieerd is kunnen we in deze cellen de FOXL2 mutatie aanbrengen om te onderzoeken welke veranderingen er in de cellen optreden. Op deze manier kunnen we de granulosa cellen met de mutatie gebruiken als model voor de tumor en het ontstaan en beloop van het tumor proces beter begrijpen.

Namens alle betrokken onderzoekers,  
Joline Roze, Glen Monroe, Ellen Stelloo en Ronald Zweemer  
Initiatievisite Amsterdam UMC, locatie AMC.