

## **Dokter, heb ik dat kankergen?**

Mijnheer de Rector, geachte aanwezigen,

### **Inleiding**

De meeste mensen hebben tegenwoordig wel gehoord van DNA, genen en erfelijkheid. Het zijn moordzaken zoals die van Marianne Vaatstra en de weduwe Wittenberg, ook wel bekend als de Deventer moordzaak, die DNA bekendheid hebben gegeven bij het grote publiek. Daarnaast zijn er programma's over familiebanden, zoals "DNA onbekend" en horen we regelmatig dat een ziekte of eigenschap "in de familie zit". Waarschijnlijk kent u zelfs wel de erfelijke borstkankergenen BRCA1 en BRCA2, na de recente onthulling van Hollywood actrice Angelina Jolie over het preventief verwijderen van haar borsten vanwege erfelijke borstkanker.

Maar hoe zit dat nu precies met DNA, erfelijkheid en kanker? In de komende 45 minuten wil ik u graag meenemen naar de wondere wereld van het DNA, het kookboek van het leven. Ik zal hierbij met name spreken over veranderingen in het DNA in relatie tot het ontstaan en de behandeling van kanker.

### **DNA, de basis van het leven**

In het DNA bevindt zich alle erfelijke informatie die ons maakt tot wie we zijn. Oogkleur, lengte, bloedgroep, aanleg voor ziekten, het wordt allemaal bepaald door ons DNA. DNA is een aaneenschakeling van suikers, deoxyribosen, die gekoppeld zijn door fosfaatgroepen. Dit vormt de ruggengraat van het DNA. Aan de deoxyribosen zijn de stikstofbasen adenine, cytosine, guanine en thymine gekoppeld. Deze basen, ook wel afgekort als A, C, G en T, vormen de lettercode die allesbepalend is voor het leven. Een DNA-molecuul bestaat uit twee lange strengen die om elkaar heen draaien als een soort wenteltrap. De A in de ene streng past precies tegenover de T in de tegenoverliggende streng, en de G past tegenover de C. Zij vormen vaste basenparen. Dit zorgt er voor dat de twee strengen dus altijd elkaars spiegelbeeld zijn. De erfelijke informatie ligt vast in het DNA en kan worden doorgegeven van ouders op hun kinderen.

Het DNA is dus het draaiboek waarin ons levensprogramma grotendeels vast ligt, maar het is niet DNA dat het werk in ons lichaam uitvoert. De werkpaarden van het leven zijn de eiwitten, lange ketens van aminozuren, die ieder een eigen functie uitoefenen. Een eiwit kan bijvoorbeeld een enzym zijn, dat helpt bij het verteren van ons voedsel, maar ook een rem op de celdeling, die het ontstaan van kanker voorkomt. De informatie voor het maken van een eiwit ligt vast in het DNA. Een stuk DNA dat de genetische code voor een eiwit bevat noemen we een gen.

Aminozuren zijn dus de bouwstenen van de eiwitten. Er bestaan 20 verschillende aminozuren en het is de volgorde van de basen A, C, G en T in het DNA, die bepalen welk aminozuur op een bepaalde plaats in het eiwit voorkomt. Iedere combinatie van 3 basen staat voor een specifiek aminozuur en zo'n combinatie noemen we een codon. Als u snel kunt rekenen heeft u misschien al ontdekt dat er met de 4 basen A, C, G en T 64 verschillende codons mogelijk zijn, terwijl er maar 20 aminozuren zijn. Voor de inbouw van een specifiek aminozuur in een eiwit zijn er verschillende codon's mogelijk, zoals in deze tabel is weergegeven. Dit betekent dat niet iedere verandering in het erfelijke materiaal ook meteen een effect heeft op de eiwitten in ons lichaam. Rechtsonder ziet u bijvoorbeeld dat een verandering van de laatste T in het codon voor het aminozuur glycine geen effect heeft, want alle andere mogelijke codons zorgen voor de inbouw van glycine op deze positie in het eiwit. Dit maakt ook dat de DNA basenvolgorde van verschillende mensen niet identiek is, wat gebruikt kan worden voor het identificeren van personen, zoals in moordzaken.

Er zijn echter ook kleine veranderingen in het DNA die grote gevolgen voor het individu kunnen hebben. Zo ziet u hier een plaatje van een kind met Roberts syndroom, één van de ziekten waaraan wij werken. De ontwikkeling van dit kind is ernstig verstoord door een subtiele verandering in het DNA, wat leidt tot een foutieve aanmaak van het eiwit ESCO2. Door deze verandering functioneert het acetyltransferase ESCO2 niet meer goed en ontstaan er allerlei problemen in het lichaam van de patiënt. Ik zal later nog op deze ziekte terugkomen.

DNA vormt dus de partituur van het leven. Ook kanker wordt veroorzaakt door veranderingen in het DNA, waardoor processen in een normale lichaamscel verstoord raken. Hierdoor wordt de celgroei van de normale cel ontregeld en wordt deze omgevormd tot een kankercel, die geen gehoor meer geeft aan de normale controleprocessen in de cel. Het gaat hierbij niet om één verandering, maar om verschillende veranderingen die gedurende het leven ontstaan. Het verwerven van deze DNA-veranderingen is een kansproces en kost tijd. Daardoor zijn kankerpatiënten over het algemeen oud.

### **Erfelijke aanleg voor kanker**

Er zijn echter ook mensen die op jonge leeftijd kanker krijgen, omdat er bij de geboorte al een DNA-verandering aanwezig is. Deze verandering zorgt voor een verstoring van een belangrijk proces in hun cellen. Hierdoor is de weg naar kanker al heel vroeg ingeslagen en kan kanker zich sneller ontwikkelen dan bij mensen die deze veranderingen tijdens het leven verwerven. Vaak hebben deze mensen verschillende familieleden met kanker op jonge leeftijd en ontstaat de kanker op meerdere plekken in een specifiek orgaan, bijvoorbeeld de borst of de darm. In dat geval spreken we van erfelijke kanker, omdat de verandering al in het DNA van ouders aanwezig is en tijdens

de bevruchting aan de kinderen is doorgegeven. Deze verandering vinden we in alle cellen van het lichaam, maar leidt meestal in een beperkt aantal weefsels tot kanker. Het ontrafelen van de oorzaak van kanker in dergelijke families onthult welke processen belangrijk zijn om het ontstaan van specifieke vormen van kanker te voorkomen. Zo heeft onderzoek aan Familiaire Adenomateuze Polyposis, een erfelijke vorm van darmkanker, aangetoond hoe belangrijk de zogenaamde Wnt signaaloverdracht in de darm is om het ontstaan van kanker tegen te gaan. Dit geldt echter niet alleen voor de families met deze erfelijke vorm van kanker, maar ook voor darmkanker in de hele bevolking. De uitschakeling van de Wnt signaaloverdracht is een essentiële stap in het ontstaan van darmkanker. Op vergelijkbare wijze hebben de erfelijke oogtumor retinoblastoom en het kankerpre-dispositie syndroom Li-Fraumeni belangrijke controle-mechanismen van de celdeling blootgelegd. Bij deze ziekten is er een defect in respectievelijk Rb en p53, twee eiwitten die ook heel vaak inactief zijn in tumoren in de algemene populatie. Deze eiwitten zijn tevens het aangrijpingspunt voor virussen die kanker kunnen veroorzaken, zoals het humaan papilloma virus, HPV, wat betrokken is bij baarmoederhalskanker. Tenslotte is er bij verschillende erfelijke vormen van kanker, een defect in het zogenaamde mTOR pad, dat celgroei regelt. Deze ziekten zijn natuurlijk zeer vervelend voor de betrokken patiënten en families en brengen veel leed met zich mee. Echter, de natuur leert ons door middel van de genetica van deze, vaak zeer zeldzame vormen van kanker, wat echt relevant is in het DNA en welke processen in een specifiek weefsel van belang zijn om kanker te voorkomen.

Het onderzoek naar erfelijke aanleg voor kanker heeft dus geleid tot de ontdekking van DNA veranderingen die bijdragen aan het ontstaan van kanker. Deze veranderingen worden gevonden in delen van ons DNA die verantwoordelijk zijn voor het maken van specifieke eiwitten, de zogenaamde kankergenen. Deze kankergenen hebben we allemaal, omdat ze deel uitmaken van normale processen in de cel die het ontstaan van kanker tegen gaan. De problemen ontstaan echter pas als er veranderingen in deze genen optreden die de functie van de eiwitten, waarvoor deze genen verantwoordelijk zijn, verstoren. Deze veranderingen ontstaan door DNA-beschadigende stoffen of worden geërfd van ouders. Het antwoord op de vraag: "Dokter, heb ik dat kankergen?" is dus altijd "ja". Het gaat er om of er veranderingen in het kankergen zitten en zo ja, welke veranderingen dat zijn. Het is relevant om te weten in welk kankergen een afwijking zit en wat voor een verandering dit is. Alleen dan kunnen we iets zeggen over de kans dat de patiënt werkelijk kanker in een specifiek weefsel krijgt en hoeveel groter deze kans is dan die van iemand die deze afwijking niet heeft. Ook kunnen we dan iets zeggen over de mogelijkheden om kanker in de patiënt te voorkomen. Daarnaast kunnen we meer zeggen over de behandelingsmogelijkheden van de tumor met deze verandering. De patiënt kan dus beter vragen "Dokter, wat voor verandering heb ik in dat kankergen?" Verschillende vormen van kankertherapie zijn namelijk gericht op hele specifieke veranderingen in kankergenen. Om deze reden wordt nu in meerdere

ziekenhuizen een stukje tumor verwijderd, waarna de DNA veranderingen in de tumor in kaart worden gebracht. Indien er bepaalde veranderingen aanwezig zijn, bijvoorbeeld in het *BRAF* gen, wordt een specifieke behandeling ingezet met medicijnen die het veranderde eiwit aanpakken. Deze persoonsgerichte therapie zal in de toekomst steeds vaker worden toegepast, maar is nu slechts geschikt voor een beperkt aantal veranderingen.

### **Voorkomen van DNA schade**

Veranderingen in kankergenen kunnen dus bijdragen aan het ontstaan van kanker. Ons lichaam is daarom uitgerust met een aantal beschermingsmechanismen die deze veranderingen voorkomen. Deze onderhoudsmonteurs ontdekken de beschadigingen in het DNA en zorgen er voor dat de schade netjes gerepareerd wordt. Dit is een hele klus, omdat iedere cel in ons lichaam zo'n 3 miljard basen bevat die bloot staan aan allerlei gevaren. In deze dia staan veel van de stoffen die DNA kunnen beschadigen. Ik zal er een paar noemen. Allereerst ontstaan er bij normale processen in ons lichaam stoffen die met het DNA kunnen reageren, zoals reactief zuurstof dat vrijkomt bij de stofwisseling. Daarnaast staat het DNA bloot aan allerlei beschadigende stoffen uit de omgeving, zoals koolwaterstofverbindingen in sigarettenrook en UV straling van de zon. Maar ook bij de verdubbeling van het DNA, die vooraf gaat aan de celdeling, worden fouten gemaakt die ernstige gevolgen kunnen hebben. In een aantal weefsels, zoals het beenmerg, de huid en de darm, vindt veel celdeling plaats en moet het verdubbelde DNA dus uitmate goed gecontroleerd worden op fouten. Gelukkig werken de DNA-schadeherstelmechanismen goed en ontstaan er zelden fouten in het DNA.

Helaas is dit bij verschillende erfelijke ziekten niet het geval en openbaart zich al op jonge leeftijd kanker. In patiënten met de ziekte Xeroderma pigmentosum werkt het beschermingsmechanisme tegen UV straling niet goed, met als gevolg een zeer hoog risico op huidkanker in die delen van het lichaam die aan zonlicht blootstaan. In Lynch syndroom patiënten functioneert het beschermingsmechanisme dat fouten bij de verdubbeling van het DNA opspoor niet meer en ontstaat met name darmkanker. Bloedkanker, zoals lymfomen en leukemie, wordt gevonden wanneer de herkenning van breuken in het DNA niet goed functioneert, zoals in Ataxia Telangiectasia patiënten. Opvallend genoeg werkt het reparatiemechanisme voor breuken in het DNA ook niet goed bij patiënten die een verandering in de genen BRCA1 of BRCA2 hebben geërfd, maar dan is er een verhoogd risico op borst- en ovariumkanker. Angelina Jolie heeft zo'n verandering in het BRCA1 gen.

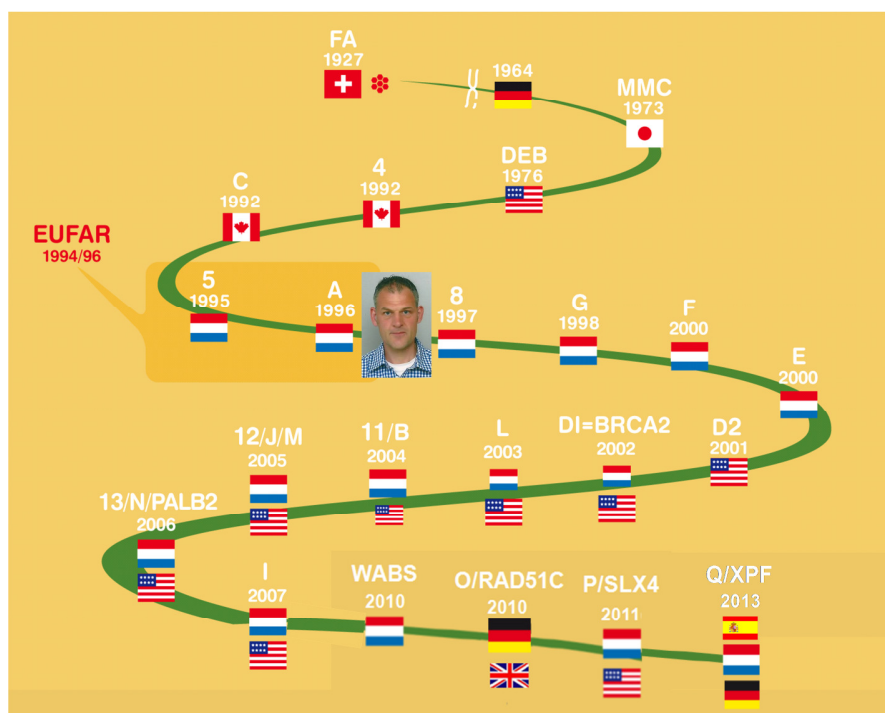
### **Fanconi anemie en erfelijke kanker**

Ook bij Fanconi anemie, één van de speerpunten van mijn onderzoek, is er een defect in een DNA-schadeherstelmechanisme. Fanconi anemie is een zeer zeldzame erfelijke

vorm van bloedarmoede die al bij jonge kinderen tot leukemie kan leiden. Op latere leeftijd, maar eerder dan in mensen uit de algemene populatie, ontwikkelen veel Fanconi anemie patiënten kanker in de mondholte. In Fanconi anemie patiënten is er een defect in het zogenaamde FA-pad. Hierdoor zijn cellen van deze patiënten niet in staat om hun erfelijke informatie zonder fouten te kopiëren en ongeschonden door te geven aan dochtercellen. Er kunnen voortdurend DNA-veranderingen ontstaan, die uiteindelijk leiden tot kanker, maar opmerkelijk genoeg niet in ieder orgaan. Dit leert ons dat alleen bepaalde cellen in het lichaam afhankelijk zijn van dit beschermingsmechanisme, iets wat we ook al zagen bij de mechanismen die defect zijn in Xeroderma pigmentosum, Lynch syndroom, Ataxia Telangiectasia en bij erfelijke borstkanker.

In de Fanconi anemie patiënt zijn het vooral de stamcellen in het beenmerg die erg gevoelig zijn voor het ontbreken van het FA-pad. Door de fouten die in het DNA van Fanconi anemie patiënten blijven bestaan gaan deze stamcellen dood en wordt de aanmaak van alle cellen in het bloed verstoord. Het gaat hierbij niet alleen om de rode bloedlichaampjes, die het zuurstof vervoeren en de anemie veroorzaken, maar ook om de witte bloedlichaampjes, die voor de afweer zorgen, en de bloedplaatjes, die betrokken zijn bij de bloedstolling. Nu zult u misschien denken: "Maar dode cellen kunnen toch geen kanker veroorzaken?" Dat klopt, maar het zijn de stamcellen die niet dood gaan en met veel DNA-schade blijven leven, die uiteindelijk zorgen voor leukemie. Een vergelijkbare situatie vinden we waarschijnlijk in de mondholte.

De afgelopen 15 tot 20 jaar hebben we met het onderzoek binnen de sectie Oncogenetica van de afdeling Klinische Genetica hier op het VU Medisch Centrum veel bijgedragen aan het ontrafelen van de oorzaak van Fanconi anemie. We hebben een rol gespeeld bij de ontdekking van 13 van de 16 genen die, wanneer defect, Fanconi anemie veroorzaken. In deze dia (Figuur 1) staat weergegeven in welk jaar de verschillende Fanconi anemie genen, aangegeven met de letters A tot en met Q, zijn ontdekt. De Nederlandse vlag geeft aan bij welke studies het Oncogenetica lab betrokken is geweest. Ik heb vanaf 1997, net nadat het A-gen was gevonden, aan deze ontdekkingen mogen bijdragen. Ik geef aan studenten regelmatig college over deze spannende ontdekkingsreis en de hierbij gebruikte technieken, maar hiervoor ontbreekt nu helaas de tijd. Onze zoektocht naar Fanconi anemie genen gaat nog door met de nieuwste generatie DNA analysetechnieken. Momenteel werken we aan een aantal nieuwe kandidaat-genen voor Fanconi anemie en gerelateerde ziekten.

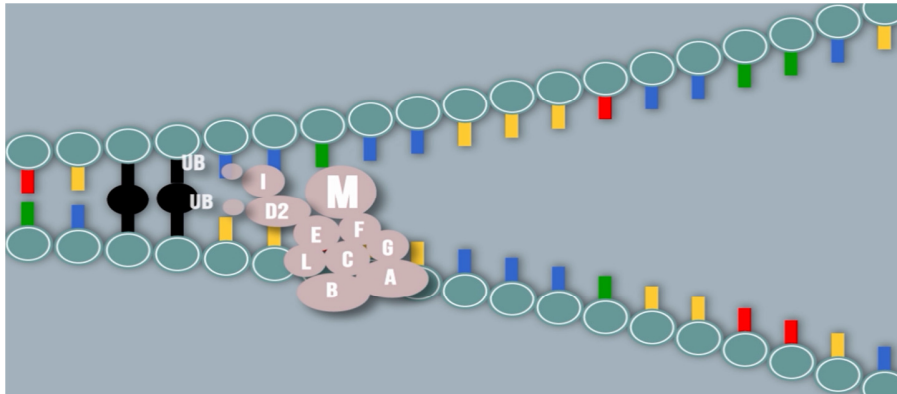


**Figuur 1** De ontdekking van de verschillende Fanconi anemie genen

Mede door ons onderzoek is nu duidelijk dat Fanconi anemie patiënten een specifiek mechanisme missen. Dit mechanisme biedt bescherming wanneer de verdubbeling van het erfelijke materiaal gehinderd wordt door beschadigingen in het DNA. Het gaat hierbij om schade die wordt aangebracht door DNA-crosslinkende stoffen als cisplatin en mitomycine C, die de twee DNA strengen aan elkaar vast maken, waardoor het DNA niet verdubbeld kan worden. Deze DNA-crosslinkende stoffen worden gebruikt in de kankertherapie en komen niet in het lichaam voor. Fanconi anemie patiënten hebben echter ook problemen met het repareren van DNA-schade die teweeg wordt gebracht door aldehyden. Deze komen wél in het lichaam voor en worden gevormd bij allerlei processen in het lichaam o.a. bij de afbraak van alcohol. Interessant is, dat een deel van de Fanconi anemie genen, onder andere BRCA2, ook betrokken is bij erfelijke vormen van borstkanker. Erfelijke borstkanker wordt daarom ook binnen de oncogeneticagroep bestudeerd. Fanconi anemie is dus een ander voorbeeld van een zeldzame erfelijke vorm van kanker, die een belangrijk anti-kanker proces in ons lichaam onthult. De kennis uit het Fanconi anemie onderzoek is van belang voor het begrijpen hoe bepaalde weefsels zich beschermen tegen DNA-beschadigingen die kunnen leiden tot kanker. Daarnaast is het onderzoek relevant voor veel gebruikte kankertherapie met cisplatin, omdat het FA-pad nodig is om de DNA-schade die deze stof veroorzaakt op te ruimen. Wij werken dus niet aan zeldzame erfelijke ziekten, maar aan het ontrafelen van belangrijke processen in de cel, die zeer relevant zijn voor het kankeronderzoek. We helpen hiermee niet alleen de kleine groep Fanconi anemie

patiënten, maar ook het kankeronderzoek in het algemeen. Ik hoop dat mijn vrouw nu begrijpt waarom er gemeenschapsgeld moet worden gestoken in zo'n zeldzaam syndroom als Fanconi anemie.

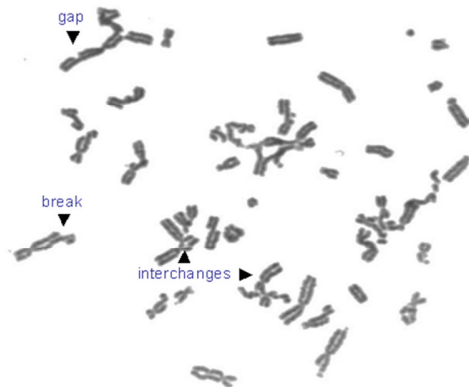
## FA pad



Figuur 2 Het proces dat defect is in Fanconi anemie patiënten (plaatje uit filmpje)

Ik wil nu met u in meer detail ingaan op het proces dat defect is in Fanconi anemie patiënten. Voordat een cel kan gaan delen, moet het DNA worden verdubbeld. Dit proces wordt ook wel DNA-replicatie genoemd. De twee strengen van het DNA worden hiertoe eerst uit elkaar gehaald. De verbindingen tussen de basenparen worden verbroken en er ontstaan twee losse DNA-strengen. Het kopiëren kan nu beginnen: tegenover een A in de ene streng komt een T in de nieuwe streng, tegenover een G komt een C. Zo wordt de ontbrekende streng uit losse basen opgebouwd en ontstaat er een exacte kopie. Hetzelfde gebeurt bij de andere streng, maar omdat DNA alleen op één specifieke manier kan worden verdubbeld, gaat de vorming van deze streng in tegengestelde richting. Het Fanconi anemie pad wordt geactiveerd op het moment dat de verdubbeling van het DNA niet goed kan plaatsvinden, omdat de twee strengen door een DNA-beschadigende stof verbonden zijn (Figuur 2). Het eerste Fanconi anemie eiwit dat op de plaats des onheils arriveert is het FANCM eiwit. Nadat is geconstateerd dat de ontrafeling van de twee strengen niet plaats kan vinden, wordt een deel van de andere Fanconi anemie eiwitten, het zogenaamde FA-core complex, aangetrokken. Intussen zijn onafhankelijk hiervan ook de Fanconi anemie eiwitten FANCI en FANCD2 op het probleem afgekomen. Het FA core complex brengt nu een ubiquitine molecuul op FANCI en FANCD2 aan, waardoor deze op de plaats van schade blijven zitten. FANCI en FANCD2 coördineren nu het verdere schadeherstel. Allereerst wordt FANCP aangetrokken, wat met behulp van de endonuclease XPF/ERCC1 één van de DNA strengen knipt. Het blokkerende stukje DNA kan hierdoor naar buiten worden geklapt. Nu is er ruimte voor een specifiek DNA polymerase dat beschadigd DNA kan verdubbelen. We noemen dit translesie-synthese of TLS. Het gat dat in het DNA is

ontstaan, wordt door een specifiek proces, genaamd homologe recombinitie of HR, gerepareerd. Daarbij spelen de Fanconi anemie eiwitten BRCA2 en PALB2 een rol. Het stukje beschadigde DNA wordt tenslotte verwijderd door het nucleotide excisie repair, ook wel NER genoemd. Het Fanconi anemie pad speelt dus een rol bij replicatie-gekoppelde DNA-schadeherstel. Het zorgt er voor dat de verschillende stappen in de goede volgorde verlopen, een soort verkeersregelaar dus.



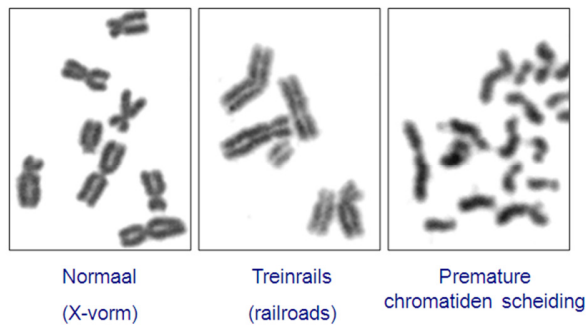
Figuur 3 Chromosoombreuken in Fanconi anemie cellen

Wanneer het Fanconi anemie pad niet goed werkt ontstaat er DNA schade die voor een deel met een microscoop te zien is als breuken in de chromosomen (Figuur 3). Deze breuken, hier aangegeven met pijltjes, zijn vooral zichtbaar nadat de cellen van Fanconi anemie patiënten zijn behandeld met DNA-beschadigende stoffen. Het moge duidelijk zijn dat in cellen met een dergelijke schade makkelijk kankergenen kapot gaan, waardoor kanker kan ontstaan. Deze chromosoomafwijkingen zien we echter niet alleen in cellen van Fanconi anemie patiënten, maar ook in cellen afkomstig van hoofd- en halstumoren en borsttumoren van patiënten uit de algemene populatie. In deze patiënten is er zeer waarschijnlijk ook een probleem met replicatie gekoppelde DNA schadeherstel. We zien daarom cellen van Fanconi anemie patiënten als een goed modelsysteem voor dit soort sporadische tumoren.

### **Cohesie tussen zusterchromatiden**

Bij het bestuderen van chromosoombreuken zijn we ook gestuit op patiënten die een probleem hebben met het bij elkaar houden van de twee DNA strengen die na de verdubbeling van het DNA zijn ontstaan, de zusterchromatiden (Figuur 4). Normaal vertonen chromosomen een insnoering en zien er uit als een X. Bij sommige patiënten is deze insnoering verdwenen en zien de chromosomen er uit als treinrails. In hele ernstige gevallen zijn de zusterchromatiden helemaal niet meer met elkaar verbonden en spreken we van premature chromatiden scheiding.





Figuur 4 Defecten in de cohesie tussen zusterchromatiden

De Roberts syndroom patiënt, die ik aan het begin van mijn lezing heb laten zien, heeft een dergelijk probleem. In 2010 ontdekten we een verwante ziekte; Warsaw Breakage syndroom. In deze syndromen, ook wel cohesinopathieën genoemd, is er een defect in het proces dat de zusterchromatiden bij elkaar houdt totdat de cel gaat delen, het cohesieproces. De zusterchromatiden worden bij elkaar gehouden, doordat een groep eiwitten ringen vormen om deze zusterchromatiden. Deze ringen worden aangebracht tijdens de verdubbeling van het DNA. Ze worden vervolgens opgeknipt op het moment dat de cel klaar is om te delen en zo kan het erfelijke materiaal netjes over de dochtercellen verdeeld worden. Ik zal u de details van dit hele proces besparen, maar u kunt zich vast voorstellen dat de verdeling van het erfelijk materiaal over de dochtercellen niet goed verloopt wanneer de zusterchromatiden te vroeg loslaten, zoals in cohesinopathie patiënten. Er ontstaan cellen met een verkeerde hoeveelheid DNA en dit kan bijdragen aan het ontstaan van kanker.

Net als bij de chromosombreuken, zien we defecten in het bij elkaar houden van de zusterchromatiden ook in cellen afkomstig van hoofd- en halstumoren en borsttumoren van patiënten uit de algemene populatie. We zien deze defecten spontaan in sommige tumorcellen optreden, maar ze ontstaan ook door behandeling met DNA-beschadigende stoffen die de verdubbeling van het DNA beïnvloeden. Waarschijnlijk zijn de cohesiedefecten in deze tumoren een teken van een onnauwkeurige verdubbeling van het DNA. De cellen van de cohesinopathie patiënten vormen een goed modelsysteem voor tumoren met een vergelijkbaar defect. Het onderzoek aan cohesie tussen zusterchromatiden en de mogelijke toepassing van dit proces in kankerbehandeling is een ander speerpunt van mijn onderzoek.

## Toekomst

Wat brengt nu al dat onderzoek aan erfelijke vormen van kanker voor de toekomst? Ik heb u er van proberen te overtuigen dat zeldzame erfelijke vormen van kanker ons veel kunnen leren over welke processen in een specifiek weefsel van belang zijn om kanker te voorkomen. Daarnaast heb ik u laten zien dat de processen die defect zijn in deze

erfelijke tumoren ook aangedaan zijn in een deel van de tumoren in de algemene populatie. We hebben in de afgelopen jaren heel veel materiaal van patiënten met een erfelijke aanleg voor kanker verzameld. Ik ben er van overtuigd dat cellen van deze patiënten ons gaan helpen bij het vinden van nieuwe kankertherapieën die toepasbaar zijn op een deel van de tumoren in de algemene populatie. In het tijdperk van persoonsgerichte kankertherapie zullen de cellen van patiënten met erfelijke aanleg voor kanker ons leren hoe cellen met een defect in een bepaald proces overleven en wat een goed aangrijpingspunt is voor tumoren met een dergelijk defect. Deze cellen vormen een veel beter gedefinieerd systeem dan tumorcellen waarin van alles mis is. Het defecte proces kan hersteld worden door het terugbrengen van het defecte genproduct, waardoor isogene controles ontstaan. We zijn op dit moment al bezig met zogenaamde functioneel-genetische screens in huidfibroblasten van cohesinopathie patiënten, om doelwitten te vinden voor de behandeling van tumoren met een defect in het proces van zusterchromatiden cohesie. Daarnaast doen we vergelijkbare studies in cellen van hoofd- en halstumoren van Fanconi anemie patiënten. We zullen deze studies verder uitbereiden naar cellen van patiënten met erfelijke aanleg voor kanker door defecten in andere processen. In deze studies schakelen we in cellen alle eiwitten één voor één uit en onderzoeken we welke uitschakeling de cellen met een defect in een specifiek proces doodt en de cellen waarin dit defect gecorrigeerd is laat leven. Deze eiwitten vormen de doelwitten, die kunnen worden gebruikt om heel gericht de tumoren met een dergelijk defect proces te doden, zonder normale cellen te beïnvloeden. Door op deze manier verschillende processen te bestuderen, die aangedaan zijn in de diverse kankerpredispositie syndromen, ontstaat een goed beeld van de zwakke plekken in de tumoren met dergelijke defecten. Met deze kennis kan een gerichte combinatietherapie worden ontwikkeld voor tumoren in de algemene populatie. Deze therapie grijpt in op verschillende processen die in de tumor verstoord zijn en verkleint daarmee de kans op resistentie voor de kankertherapie.

Naast deze functioneel-genetische screens kan het bestuderen van genetische veranderingen in het DNA van erfelijke tumoren ons leren hoe een tumor met een defect in een specifiek proces ontstaat. Dit kan mogelijk leiden tot biomarkers die ons kunnen wijzen op een defect in een bepaald biologisch proces. Zo hebben we genetische veranderingen in borsttumoren met een defect in het borstkankergen *BRCA1* onderzocht en zijn gekomen tot DNA-gebieden die unieke veranderingen vertoonden. In deze gebieden liggen waarschijnlijk genen die een verandering moeten ondergaan om de normale cel met een *BRCA1* defect om te vormen tot een tumorcel. Eén van deze veranderingen betreft een verlies van het gebied waar het gen *53BP1* ligt. Recent is door anderen aangetoond dat dit verlies inderdaad nodig is om, in afwezigheid van *BRCA1*, een borsttumor te krijgen. Deze unieke gebieden kunnen ons misschien ook helpen bij het voorspellen welke vrouwen met een defect in het *BRCA1* gen een groter risico op borstkanker hebben. Kleine veranderingen in de genen in deze

gebieden kunnen wellicht het risico op borstkanker verhogen en fungeren als zogenaamde “modifiers”.

Recent hebben wij de focus van ons genetische onderzoek verschoven van DNA naar RNA, de boodschapper die uiteindelijk zorgt voor de vertaling in eiwitten. De analyse van het RNA, door RNA-sequencing, laat preciezer zien wat de veranderingen in het DNA voor effecten hebben op het functioneren van de cel. Onze eerste resultaten wijzen op specifieke veranderingen in het RNA van hoofd- en halstumoren van Fanconi anemie patiënten. Deze veranderingen zouden noodzakelijk kunnen zijn voor de ontwikkeling van tumoren met een defect in het proces van replicatie-gekoppelde DNA-schadeherstel. We gaan nu uitzoeken of we deze veranderingen kunnen inzetten voor de behandeling van dergelijke tumoren.

Door de introductie van nieuwe generatie DNA-analyse technieken is het mogelijk geworden om in korte tijd alle veranderingen in ons erfelijk materiaal in kaart te brengen. De activiteit van genen in ons lichaam wordt echter niet alleen beïnvloed door mutaties, deleties en amplificaties in deze genen. Veranderingen in de regulatie van deze genen door bijvoorbeeld promotor-methylering of microRNAs spelen eveneens een belangrijke rol. De grootschalige projecten die momenteel in de hele wereld worden uitgevoerd om genetische veranderingen in het DNA van tumoren op te sporen, zullen ons niet de oplossing voor het kankerprobleem brengen, zoals sommigen ons doen geloven. Er zal een verschuiving plaatsvinden van het analyseren van DNA en RNA naar het bestuderen van de eiwitten en uiteindelijk naar de verschillende processen die actief of juist inactief zijn in de kankercel. Het gaat er tenslotte om hoe veranderingen in deze processen het functioneren van de cel beïnvloedt. Functioneel onderzoek en biomarker ontwikkeling zal dus uiteindelijk de boventoon in het kankeronderzoek gaan voeren. Het bundelen van de krachten op het gebied van genomics, proteomics en functional genomics is daarom essentieel en een unieke kans voor het Cancer Center Amsterdam, waarin deze expertises aanwezig zijn. De toekomstige geëmancipeerde patiënt zal de dokter niet vragen: “Dokter, heb ik dat kankergen?”, maar “Dokter, welke processen zijn in mijn kanker verstoord en hoe kunnen wij dit gebruiken voor een doelgerichte therapie?” De zeldzame erfelijke vormen van kanker kunnen ons bij deze vragen enorm helpen.

## **Dankwoord.**

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik stil staan bij de mensen die mij hebben geholpen bij mijn loopbaan en benoeming. Ik dank het College van Bestuur van de Vrije Universiteit, de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum en de leden van de

benoemingsadviescommissie voor het in mij gestelde vertrouwen. Ook de directie van VUmc CCA wil ik bedanken voor het steunen van deze benoeming.

Hoogleraar word je niet alleen. Het is het resultaat van de inzet van een heel team, zowel binnen als buiten het veld. Mijn benoeming is een bekroning op het werk van een groot aantal mensen, waarvan ik er enkele met name wil noemen. Allereerst Hanne Meijers-Heijboer, hoofd van de afdeling Klinische Genetica. Ik ben je zeer dankbaar dat je hebt besloten om de sectie Oncogenetica te laten leiden door een hoogleraar met een achtergrond in functionele studies en dat je mij het vertrouwen hebt gegeven om deze taak te volbrengen. Ik ben er van overtuigd dat we in goed overleg een sterke Oncogenetica sectie kunnen neerzetten die de andere secties binnen de afdeling aanvult en waar mogelijk ondersteunt. Het is mijn ambitie om hierbij de andere afdelingen binnen het VUmc CCA niet uit het oog te verliezen en zoveel mogelijk samen op te trekken. Een voetbalteam met sterspelers wint tenslotte niet als er geen teamgeest is. Er zijn al gezamenlijke projecten met Ruud Brakenhoff, Victor van Beusechem en Henk Verheul en ik hoop dat er nog vele nieuwe samenwerkingsverbanden binnen VUmc en AMC zullen volgen. Ik wil in dit kader ook Hein te Riele van het Nederlands Kanker Instituut en bijzonder hoogleraar bij ons onderzoeksteam noemen. We hebben samen verschillende muismodellen voor Fanconi anemie gemaakt. Met name ons werk aan de FANCM muis zal nog zeker een vervolg krijgen. Hein, ik wil je hartelijk bedanken voor jouw grote betrokkenheid bij ons onderzoek en de manier waarop je ons onderzoek steunt. Ik verwacht nog veel van onze TOP-GO samenwerking met Haico van Attikum van het LUMC op het gebied van zusterchromatidencohesie. Ook de internationale samenwerkingen met Maureen Hoatlin, Weidong Wang, Detlev Schindler, Jordi Surralles, Chris Mathew en KJ Patel wil ik hier niet onbenoemd laten. Dankzij deze samenwerkingen zijn veel genontdekkingen mede tot stand gekomen. Vooral de samenwerking met Weidong Wang in Baltimore was erg vruchtbaar.

Cruciaal voor ons onderzoek is de bijdrage van patiënten en hun familieleden, alsmede die van de patiëntenorganisaties. Ik wil hen hiervoor dan ook hartelijk bedanken. Met name Lynn en Dave Frohnmayer van de Amerikaanse patiëntenorganisatie en Ralf Dietrich van de Duitse patiëntenorganisatie hebben met hun tomeloze energie een belangrijke bijdrage aan ons Fanconi anemie onderzoek geleverd. Zonder de financiële bijdragen van de Amerikaanse patiëntenorganisatie FARF, maar ook die van KWF kankerbestrijding en NWO was ons onderzoek niet mogelijk geweest. Ook de artsen Marc Bierings, Stephanie Smetsers, Michel Zwaan en Hanneke Takkenberg die zich voornamelijk ontfermen over de Nederlandse Fanconi anemie patiënten wil ik danken voor hun steun.

Terug naar het VUMC. Ons onderzoek is ingebed in programma 1, Oncogenese van VUMC CCA. In prettige samenwerking met Ruud Brakenhoff en Peter Snijders geven

we het onderzoek en onderwijs in dit programma vorm, met als hoogtepunt de jaarlijkse mastercursus. Ik dank Ruud en Peter voor de vaak zeer ontspannen manier van werken. We mogen dan wel grijs en kaal worden, we blijven toch een beetje jonge honden. Ook dank ik Erik Sistermans, Hans Gille, Resie Vervenne en Aggie Nieuwint van het diagnostieklab voor de goede en productieve samenwerking. Dan het Oncogenetica team. Veel dank ben ik verschuldigd aan Hans Joenje, die mij in 1997 zijn vertrouwen gaf en mij als post-doc aanstelde om nieuwe Fanconi anemie genen te ontdekken. We hebben samen deze taak zeer succesvol volbracht, waarbij ik in jouw schaduw de kunst van het succesvol onderzoek doen heb kunnen afkijken. Je hebt mij geleerd dat je bij iedere nieuwe ontdekking moet kijken wat het bijzondere aspect van deze ontdekking is, waarna je dit aspect kunt gebruiken om te publiceren in de meest gerenommeerde tijdschriften. Daarnaast leerde je me dat ik, net als de tackel, mijn speurneus moet gebruiken. Ik kwam langzaam uit jouw schaduw en sta nu in de volle zon, maar ik hoop dat ik in geval van twijfel, nog af en toe een beroep op jouw speurneus mag blijven doen. Samen met de stafleden Josephine Dorsman en Quinten Waisfisz heb ik de Oncogenetica sectie haar huidige vorm gegeven. Ik dank hen voor hun inzet, kritische blik en feedback op zowel organisatie als wetenschap, die noodzakelijk zijn voor een goed functionerend team. Josephine, ik kijk met veel belangstelling naar de retinoblastoom onderzoekslijn die je hebt opgezet. Ik heb veel vertrouwen in de toekomst van het team nu de Oncogenetica staf wordt uitgebreid met de komst van Rob Wolthuis. Essentieel voor het succes van ons werk is de continuïteit van analytische en secretariële ondersteuning. Martin Rooimans, met zijn jarenlange kweekervaring en Anneke Oostra, met haar zeer geoefende oog voor chromosoomafwijkingen vormen de ruggengraat van de sectie Oncogenetica. Jesper Balk, Davy Rockx, Saskia van Mil, Yne Waterham en Dominique Akse vormen het skelet, waaraan de rest van de sectie is opgehangen. Zij verrichten ieder op de achtergrond zeer veel ondersteunend werk bij de verschillende onderzoeksprojecten en de organisatie van het lab. Zonder hun, vaak onzichtbare, inzet zouden vele projecten minder succesvol verlopen. Ik wil hen daarvoor dan ook heel erg bedanken. Ook de analisten die zich in het verleden voor mijn onderzoek hebben ingezet, Lonneke, Laura, Laghmani, Djoke, Jurgen en Patrick, wil ik hierbij bedanken. Een onderzoekslab is een opleidingsplaats voor promovendi en post-docs. Een aantal van hen heeft u in mijn presentatie voorbij zien komen. Zonder deze tijdelijke krachten heeft het lab geen toekomst. Zij dragen allemaal hun steentje bij om tot een mooi bouwwerk te komen en ontplooiën zich daarbij tot zelfstandig onderzoeker. Ik wil alle post-docs en promovendi die nu of in het verleden aan mijn onderzoek hebben bijgedragen bedanken voor hun inzet en het creëren van een prettige sfeer in het lab. Vele studenten hebben het lab bezocht en roemden de saamhorigheid en samenwerking in de groep. Ook hen wil ik danken.

Mijn dank gaat ook uit naar Frank de Jong, mijn promotor, die mij op de Erasmus Universiteit de eerste stappen in het wetenschappelijke veld heeft bijgebracht. Al snel leerde je mij zelfstandig te werk gaan en gaf je mij de ruimte om mijn speurneus te volgen. Die ruimte kreeg ik ook als post-doc op het Hubrecht lab in de groep van Christine Mummery en Janny van den Eijnden-van Raaij, waarvoor ik ook hen dankbaar ben.

Het vak van onderzoeker is stressvol en ik dank daarom familie en vrienden voor het brengen van de broodnodige ontspanning en ondersteuning. Mijn speciale dank gaat hierbij uit naar mijn schoonmoeder Nel en mijn ouders die het hectische bestaan van twee werkende en ambitieuze ouders iets minder stressvol hebben gemaakt door regelmatig de kinderen op te vangen. Ik dank ook mijn ouders voor de steun die ze mij al die jaren hebben gegeven en de belangstelling die ze voor mijn werk hebben getoond. Ma, jij hebt mij, op dat cruciale moment in mijn leven, de zet gegeven om door te gaan. Pa, jij was van jongs af aan bij mijn hockeywedstrijden al aan de zijlijn te vinden en zo heb je ook mijn werk al die jaren gevolgd. Het is wel heel wrang dat je nu, vanwege darmkanker, hier niet aanwezig kunt zijn, maar hopelijk heb je via de voor jou aangelegde skype verbinding nog iets van de ceremonie kunnen volgen.

Maar de grootste steun ervaar ik toch wel van Marjolein en de kinderen. Marjolein die met haar enorme organisatietalent altijd overzicht en kalmte bewaart. Een echte rots in de branding. Fu Lan, de gezellige kwebbel die zo haar eigen beeld van een professor heeft. Met opmerkingen als “Ik wil nooit zoiets worden als papa, dan moet je allemaal projecten schrijven” en “Word je prof? Ga je dan ook meer verdienen en ben je dan nog minder thuis?” geeft ze een redelijk samenvatting van het vak. En tenslotte Jolin, de altijd vrolijke benjamin die zingend en dansend door het leven gaat en mij in stressvolle tijden laat beseffen waar het in het leven werkelijk om gaat.

Meneer de rector, dames en heren, ik heb gezegd.