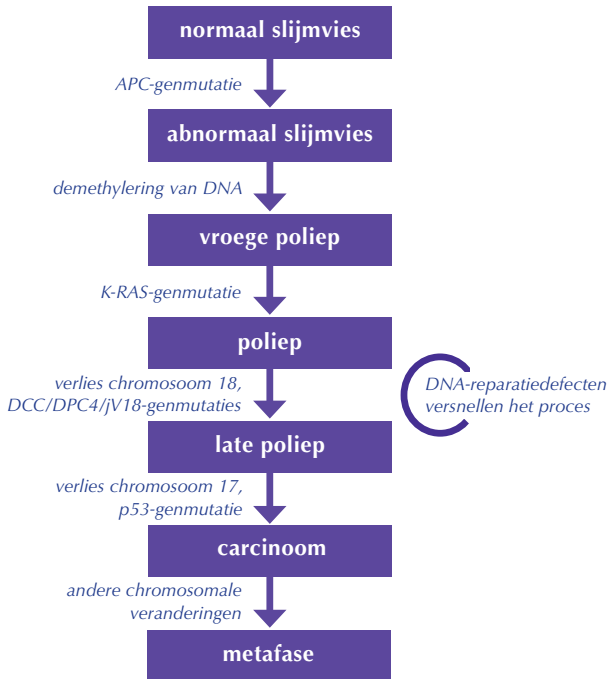


# De lange weg van cel naar gevaarlijk gezwel



Voordat er werkelijk sprake is van kanker moet er veel verkeerd gaan.

Bovenstaand schema voor het ontstaan van darmkanker is daar een voorbeeld van.

Uit P.Borst 'Het rendement van 1 miljard', in: *De balans van een halve eeuw kankerbestrijding* Bohn StafleuVan Loghum, 1999.

Elke cel in ons lichaam, waar hij ook zit, heeft hetzelfde genenpakket bij zich. Maar geen cel die alles gebruikt. Welk deel van de genen actief is, hangt af van twee dingen: wat is het voor cel – een levercel, een hersencel, een spiercel, et cetera? En: verkeert de cel in rust of in deling? Delen doen ze vrijwel allemaal, alleen eindcellen die volledig zijn uitgedifferentieerd kunnen het niet. Cellen gaan namelijk regelmatig dood en worden dan vervangen, zij het dat het tempo waarin dat gebeurt sterk per orgaan verschilt. Onze opperhuid bijvoorbeeld wordt elke veertien dagen volledig vernieuwd, terwijl dat voor onze botten acht tot tien jaar duurt. In de spieren en hersenen gaat de vervanging nog langzamer.

Die deling is nauwkeurig gereguleerd, er moeten immers evenveel cellen bijkomen als er verloren gaan om het lichaam als geheel in stand te houden. De controle daarop komt van twee kanten: elke cel heeft er een groot aantal specifieke regelgenen voor, maar daarnaast reageren cellen ook op signaalstoffen van omliggende cellen. Daar hebben ze receptoren voor. Het is dus deels een kwestie van samenspel met de omgeving.

## Ontregelde celdeling

In die regelgenen voor celdeling zit hem de crux bij het ontstaan van kanker. Al moet daar meteen bij gezegd worden dat we er heel veel hebben, en dat er lange tijd veel fout moet gaan voordat het stadium van kwaadaardigheid bereikt is.

Het begint met mutaties, fouten in het DNA, die bij de celdeling doorgegeven worden aan de dochtercellen. Hoe vaker cellen delen, des te groter is de kans dat er mutaties ontstaan. Gebeurt dat bij een gen dat bij de regeling van celdeling is betrokken, dan kan het delingsproces ontregeld raken. Als een beschadiging niet of niet goed wordt hersteld, heeft dat ofwel tot gevolg dat het desbetreffende gen niet meer werkt, of dat het juist actiever is dan normaal. Gaat het om één gen, dan kan dat meestal weinig kwaad. De regulering van celdeling is heel precies en voorzien van veelvoudige controles. Daarom zijn onherstelbare

mutaties in meerdere – naar schatting tussen de vijf en de zeven – regelgenen nodig voordat een cel compleet ontaard is. De kans dat al die stappen worden gehaald is bijzonder klein, want het reparatievermogen van DNA is enorm, en in veruit de meeste gevallen gaat een cel die ontregeld is dood.

Bij de veranderingen van een normale naar een kanker cel (de oncogenese) spelen mutaties in tenminste drie groepen regelgenen een rol. De zogeheten oncogenen, de tumor-suppressorgenen en de DNA-stabiliteitsgenen. Oncogenen ('kankergenen') hebben gemeen dat ze inactief horen te zijn. Een defect oncogen zet een cel aan tot delen onder omstandigheden dat dat juist niet moet. Het is te vergelijken met een rijdende auto waarvan de gaspedaal blijft steken. Een tumorsuppressorgen ('gezwel-onderdrukker-gen') hoort juist wel actief te zijn. Een mutatie die een suppressorgen uitschakelt, werkt daarom net andersom; te vergelijken met een auto met een kapotte rem. DNA-stabiliteitsgenen werken op een heel andere manier. Ze zijn te vergelijken met een onderhouds- en reparatieploeg: hun taken liggen bij het herstellen van DNA-schade die in alle cellen bij voortduring optreedt. Als zo'n gen beschadigd raakt dan kan tot gevolg hebben dat de beschadigingen in alle andere genen ook veel minder goed verholpen worden. Dus wordt de kans op mutaties in oncogenen en tumor-suppressorgenen opeens veel groter.

Nou bestaat een gen altijd uit twee kopieën, allelen genoemd, waarvan er een is meegekomen met het chromosoom van de vader, de andere met het overeenkomstige chromosoom van de moeder. Voor een activering van een oncogen is een mutatie in één van de allelen vaak al voldoende, maar voor de inactivering van suppressor en stabiliteitsgenen dienen beide allelen te worden uitgeschakeld.

Volgens de huidige schattingen zijn er meer dan tweeduizend verschillende gemuteerde genen betrokken bij het ontstaan van kanker, en dan gaat het nog uitsluitend over de vijftig meest voorkomende kankers. Meer is er nog niet onderzocht, maar de mogelijkheden daarvoor zijn inmiddels spectaculair gegroeid. Zo duurde indertijd de zoektocht naar het bewijs dat er een



Een van de manieren om te zien of iemand kanker heeft, is de Micro Array.

Bron: © KWF

borstkankers bestond maar liefst zestien jaar, tot 1990. Het gen zelf – het zou BRCA1 gaan heten – werd nog later gevonden. Maar tegenwoordig, met behulp van het jonge onderzoeksterrein dat 'genomics' genoemd wordt, kan er in duizenden genen tegelijk gezocht worden naar DNA-mutaties. De technieken daarvoor zijn nog nieuw en duur, reden dat in 2002 een samenwerkingsverband tussen vier onderzoeksinstituten werd opgericht onder de naam Cancer Genomics Centre (CGC), dat een flinke financiële injectie kreeg. Daar ontwikkelde men het principe van de zeer veelbelovende 'micro-array tests', ook wel 'DNA-chip' genoemd, waarmee de genetische kenmerken van een tumor te bepalen zijn.

Ook gaat men in het kader van het internationale Human Cancer Genome Project het DNA van 12.500 menselijke tumoren 'sequencen' (de nucleotidevolgorde bepalen, waardoor mutaties aan het licht komen). Dat zal nog steeds maar een gedeelte van de veranderingen aan het licht brengen.

Naast de zogenaamde puntmutaties, relatief kleine wijzigingen in de moleculaire samenstelling van een gen die alleen kunnen worden gevonden met moleculaire technieken, komen er bij kankercellen dikwijls grote afwijkingen voor van de

chromosomenstructuur. Ook de aantallen kunnen erg afwijken. Sommige van die veranderingen zie je alleen bij een bepaald type tumor, en dan kunnen ze informatie geven over de prognose. Overigens, als het over uit- en aanschakelen van genen gaat, moet in gedachten gehouden worden dat het niet de DNA-code zelf is die de machinerie van de cel regelt. Het gaat om de al dan niet afwijkende eiwitten die aan worden gemaakt na het overschrijven van de code op het boodschapper-RNA. Ook tijdens die stappen kan er het nodige misgaan.

En dat is nog niet alles. Kort geleden is er nog een tweede belangrijk regelnetwerk ontdekt, dat bestaat uit zogeheten niet-coderend micro-RNA. Dat zijn kleine stukjes RNA (21 tot 25 nucleotiden lang) die zelf geen genetische codes overbrengen, maar zich juist hechten aan boodschapper-RNA. Dat breken ze dan ofwel af, of ze belemmeren het vertaalproces naar de eiwitten. Ze spelen een belangrijke rol in de embryonale ontwikkeling. In tumorcellen zijn abnormale patronen van de micro-RNA's aangetroffen, en waarschijnlijk zijn hiermee belangrijke nieuwe mogelijkheden ontdekt voor verfijning van de diagnostiek. Dat brengt nieuwe doelwitten voor de ontwikkeling van geneesmiddelen in zicht. De eerste toepassing is er al: micro-RNA-bepalingen geven aan uit welk orgaan de kanker is voortgekomen. Belangrijke informatie bij patiënten met uitzaaiingen waarvan de primaire tumor onbekend is.

Alles bij elkaar kun je kanker opvatten als een genetische ziekte van gewone lichaamscellen. Weliswaar kunnen ook kiemcellen ontaarden in kankercellen, maar voor zover bekend rijpen ze dan nooit meer uit tot geslachtscellen. En mocht dat toch een keer voorkomen, dan is de genetische ontregeling zo groot dat de ontwikkeling van een levensvatbare vrucht is uitgesloten. Dus in die zin kan kanker nooit worden overgeërfd, maar iets anders is een verhoogde aanleg voor bepaalde soorten kanker. Je kunt een of meer defecte genen van je ouders erven. Dat is wat dikwijls, in feite abusievelijk 'erfelijke kanker' genoemd wordt. In werkelijkheid gaat het er dan om dat bij je geboorte de eerste of de eerste paar stappen in de lange keten die naar kanker leidt al gezet zijn.

### **Kankerpromotoren**

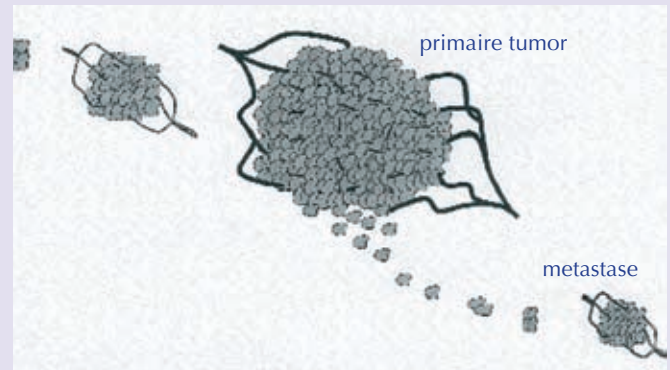
Veranderingen in het genetisch materiaal ontstaan op heel veel manieren. Er bestaan ook kankerverwekkende factoren die weliswaar zelf niet mutageen zijn, maar het ontstaan van mutaties wel bevorderen. Die worden promotoren genoemd. Er zijn bijvoorbeeld hormonen die bepaalde cellen tot deling aanzetten, zoals vrouwelijke geslachtshormonen dat doen met cellen van de borstklier. Meer delingen maakt de kans op fouten in het DNA groter en versnelt daarmee het proces van de carcinogenese. Andere kankerpromotoren zijn onder meer chronische ontstekingen, wonden die slecht genezen en bepaalde virussen. Die scheiden stoffen af die de celdeling stimuleren, en bevorderen op die manier het ontstaan van kanker in de aangetaste weefsels.

### **Van cel tot gezwel**

De verandering van normale naar kwaadaardige cel vergt vanwege die vele achtereenvolgende stappen veel tijd. In het begin gaat het proces langzaam, naarmate er meer stappen zijn genomen, sneller. Zo komt het ook dat het aantal gevallen van kanker met de leeftijd sterk toeneemt. Meestal begint een tumor vanuit één enkele cel, die doorgaat met delen. Naarmate de tumor langer bestaat (meer kans op een opeenstapeling van mutaties) en groter wordt (meer cellen die muteren) krijgt hij gevaarlijker eigenschappen. Er ontstaan cellen die zich niet langer aan de weefselgrenzen houden, en in de omgevende weefsels binnendringen. Sommige cellen penetreren de wand van bloedvaten die ze op hun weg vinden, en worden vervolgens met de bloedstroom door het lichaam verslept. Loopt zo'n cel ergens vast dan kan hij zich ter plekke vermeerderen. Je krijgt dan een klompje cellen, en daarmee kan het twee kanten uitgaan. De eerste is dat het afsterft door het gebrek aan zuurstof en voeding. Maar is zo'n zaaiing eenmaal meer dan een paar cellen groot dan gaat hij door datzelfde zuurstof- en voedingsgebrek signaalstoffen maken die de omgeving aanzetten tot het laten groeien van bloedvaten. Lukt dat op tijd, dan is er dus een toevoerskanaal voor de stoffen die verdere groei mogelijk maken, en kan er een uitzaaiing ontstaan. Of dat gebeurt hangt

waarschijnlijk niet uitsluitend af van de eigenschappen van de kankercellen. Bij muizen is althans gebleken dat ook de genetische aanleg van de gastheer een rol speelt. Gelukkig zijn er op de lange weg van cel tot gezwel, die wel twintig jaar of langer kan duren, vele en grote gevaren: heel veel cellen verongelukken als gevolg van de opeenhoping van genmutaties die net zo goed vitale processen ontregelen. Zelfs in snelgroeiende tumoren gaan veel cellen – soms wel de meerderheid – dood omdat de deling mislukt. Maar er worden dan toch net iets meer cellen bijgemaakt dan er verloren gaan. Ook neemt men aan dat veel abnormale cellen de ontwikkeling tot tumor niet volbrengen dankzij ons afweersysteem, dat systematisch alles wat afwijkt van de norm aanpakt en vernietigt. Dit opruimmechanisme staat bekend als ‘immunologische surveillance’. We weten niet hoe groot het aandeel van ons afweersysteem is in het onderdrukken van de tumorvorming. Het is ook lastig uit te maken, omdat de abnormale cellen niet aantoonbaar zijn voordat ze worden opgeruimd. Wel zijn er krachtige indirecte aanwijzingen voor het bestaan van een natuurlijke afweer tegen kanker. Het spreekt voor zich dat uitgezaaide kankers veel moeilijker zijn te behandelen dan niet gemetastaseerde tumoren. Uit de ontstaansgeschiedenis van tumoren volgt de grondregel voor de behandeling. Hoe jonger en hoe kleiner de tumor is hoe beter de kans op genezing. Daar ligt ook het belang van de vroege opsporing, die ten doel heeft zo veel mogelijk tumoren te ontdekken voordat ze invasief worden of uitgezaaid zijn.

## De levensgeschiedenis van een tumor



*Eén enkele cel begint zich ergens te vermenigvuldigen (links boven), er ontstaat een steeds groter klompje cellen waar bloedvaten uit de omgeving naartoe groeien. Daardoor kan de tumor groter worden. Na verloop van tijd dringen sommige tumorcellen door de vaatwand in de bloedsomloop door. Komt zo'n kankercel ergens terecht waar hij zich kan vermenigvuldigen dan ontstaat daar een uitzaaiing.*