

IS CANCER IN OUR GENES?

Jutte van der Werff ten Bosch



Universitair
Ziekenhuis
Brussel



KidZ Health Castle





Inleiding

Kinderkanker

Incidentie is 15.3 per 100,000 per jaar

1 in 6,500 kinderen < 16 jaar (zeldzame ziekte)

Kans dat een individu < 20 jaar kanker ontwikkelt 1 in 300

Meestal “toeval”

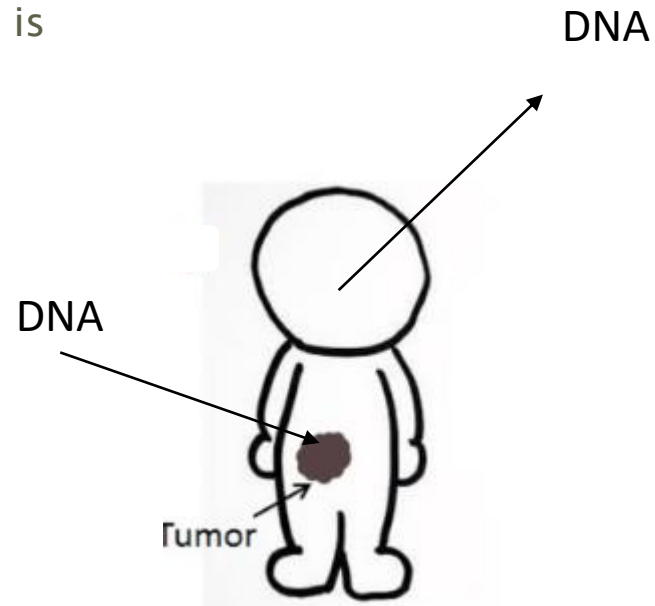
Soms gekend verhoogd risico (Beckwith Wiedeman, Rothmund Thomson)

Vandaag de dag meer en meer aandacht voor “niet syndromale predispositie”

VB BRCA gen

●●● HUIDIGE ZOEKTOCHT ONTRAFELN GENETICA VAN KANKER

Nieuwe genetische technieken: ontrafelen DNA van tumor en patiënt
kanker ontstaat door genetische verandering in ons DNA
Aanwijzingen over het ontstaan van kanker
Veld dat snel in ontwikkeling is



000 WAT IS DNA

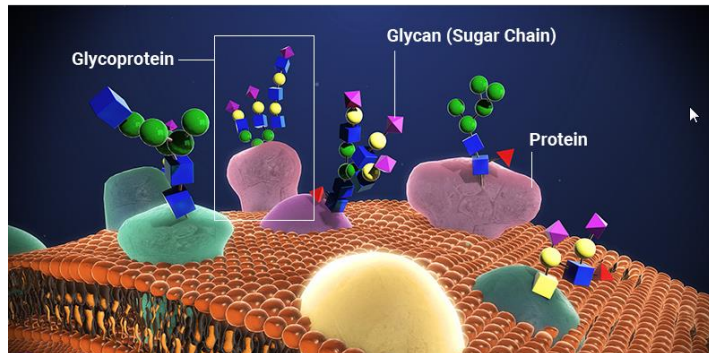
.....even een stap opzij

Ons lichaam bestaat uit cellen

In, in de wand en tussen de cellen bevinden zich eiwitten

Eiwitten zorgen voor alle functies in het lichaam

Eiwitten kunnen aan en uit gezet worden en gaan dingen doen als ze “aan” staan



HOE ONTSTAAT KANKER

Doordat er minimaal één en vaak meerdere eiwitten “fout werken”

Deze eiwitten zijn betrokken bij het overleven van de cel bv

- Ze helpen de cel te delen

- Ze helpen de cel af te sterven

Deze fouten in eiwitten ontstaan doordat er fouten in het DNA zijn ontstaan.



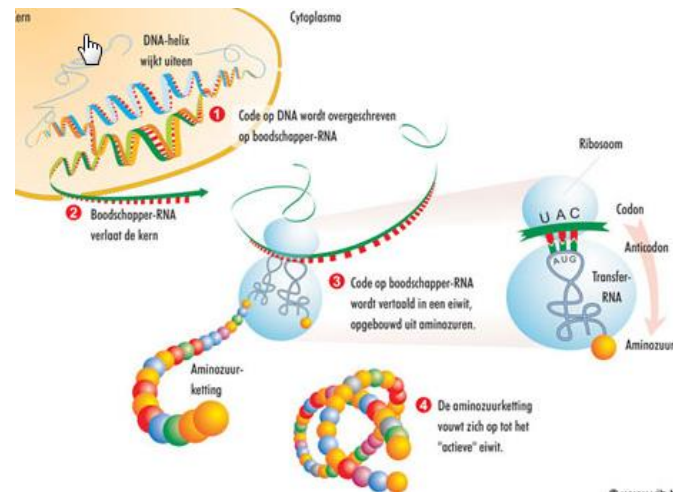
Ons lichaam bestaat uit miljarden cellen die steeds worden aangemaakt en ook afsterven

46 chromosomen (2 x 23 paar) per cel: steeds 1 chromosoom van de moeder en 1 van de vader

Op het chromosoom liggen genen die informatie bevatten voor één welbepaald eiwit : 1 gen, 1 eiwit

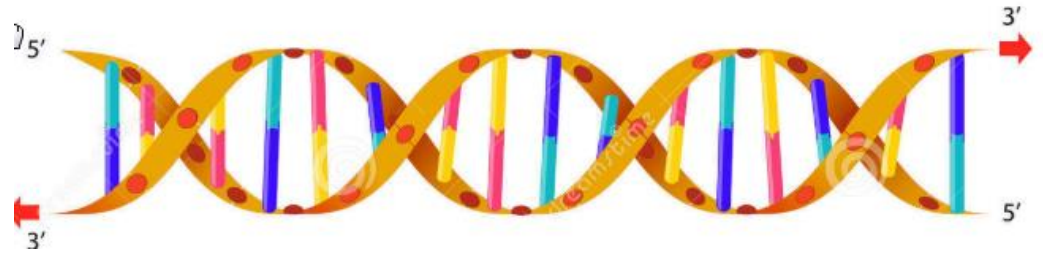
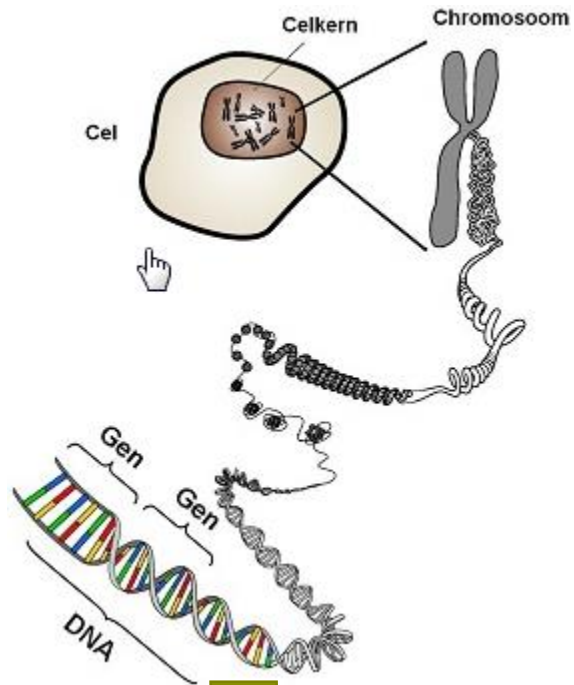
1 eiwit heeft een welbepaalde taak

Foutjes op DNA leiden tot fout in eiwit
waardoor de functie ervan verstoord
is en ziekte kan ontstaan



WAT UITLEG.....

Wat is DNA



HOE WORDT DNA OPGESLAGEN

Al het DNA vormt samen de chromosomen.

We hebben 46 chromosomen die onderverdeeld wordt in “paren”

Deze paren worden genummerd 1 -23

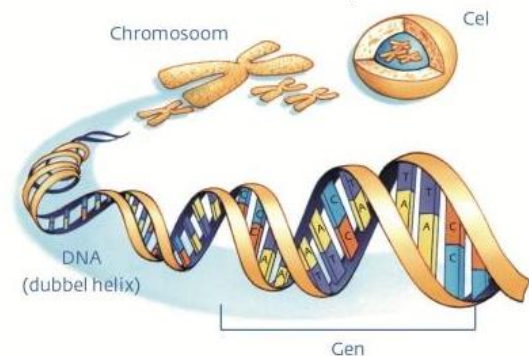
Het laatste paar zijn de sexchromosomen (X en Y)

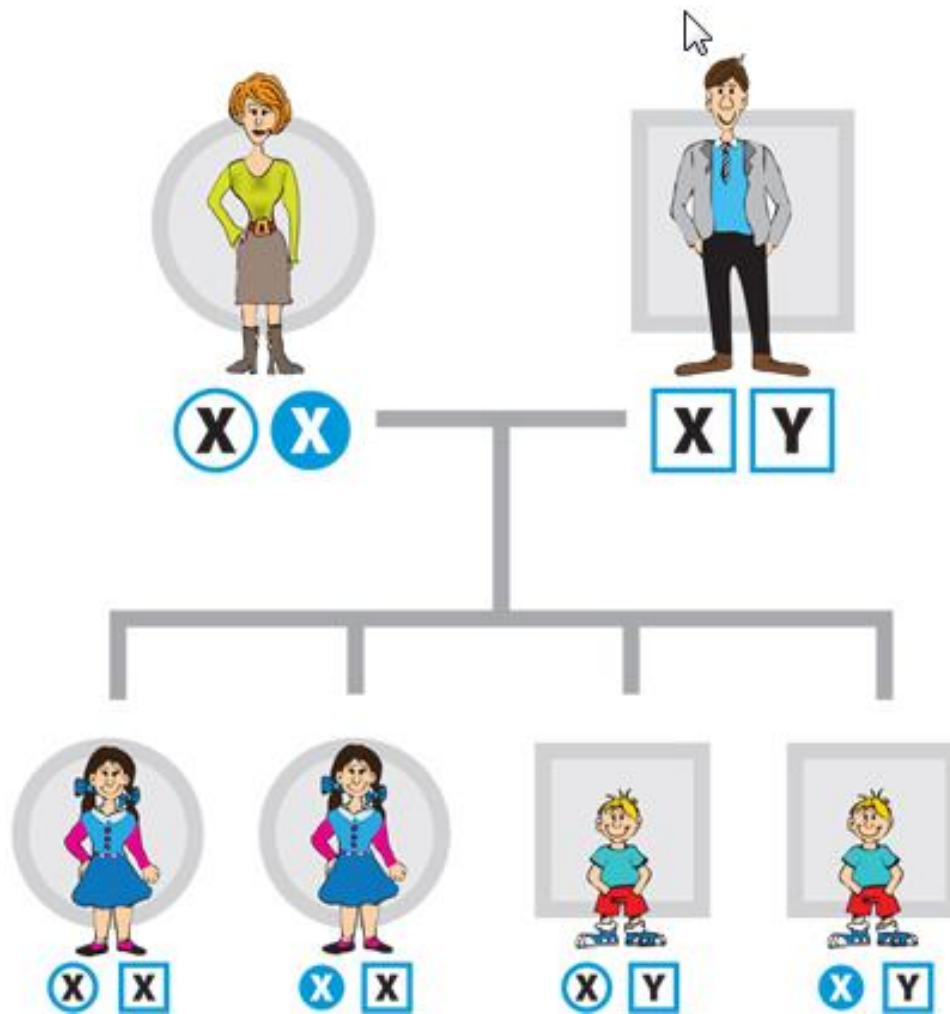
De chromosomen in de andere paren zijn identiek aan elkaar

Dit betekent dat je van elk gen 2 stuks hebt die coderen voor hetzelfde eiwit

Bij conceptie erft de baby van elk nummer 1 chromosoom van elke ouder, waarmee nieuwe paren van chromosomen en van genen worden gevormd.

Als er een foutje zit in het DNA van een van je chromosomen kan dat zo worden doorgegeven aan het kind





000 BEGRIPPEN HOMOZYGOOT EN HETEROZYGOOT

Homozygoot betekent dat je in elk van de twee bij elkaar horende genen een genetische fout hebt

De kans hierop is groter als het kind zijn ouders familie zijn van elkaar.

Heterozygoot betekent dat je maar op 1 van de 2 genen een fout hebt en 1 goed gen.

000 GENTISCHE FOUTEN HEBBEN NIET ALTIJD EEN EVEN GROTE IMPACT

Soms is een goed gen genoeg om niet ziek te worden

Sexchromosomen: enkel op het X chromosoom ligt informatie, dus gezonde moeders kunnen zieke zonen krijgen. De moeder noemt dan een “gezonde draagster”

Autosomaal recessief betekent dat je een fout van allebei je ouders moet erven voordat de ziekte zich uit. Je ouders zijn dan “gezonde dragers”

Soms vallen mensen tussen de twee: als je heterozygoot bent (maar 1 gen is ziek) heb je soms milde klachten. Voorbeeld AT

Soms is 1 fout genoeg, ook al is het gen op het andere chromosoom normaal:
autosomaal dominant

In sommige gevallen kan eenzelfde genetische fout tot verschillende symptomen leiden.

De mate waarin familieleden die dezelfde genetische fout hebben wel of geen symptomen hebben heet “penetrantie”

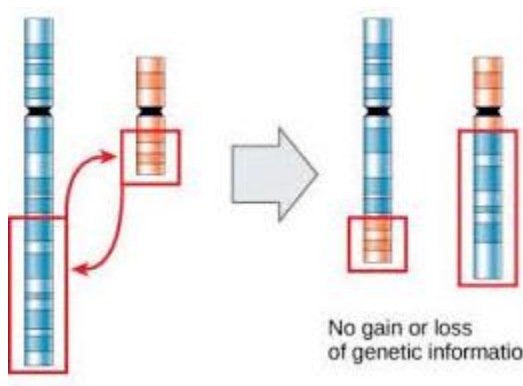
SOORTEN FOUTEN

Teveel of te weinig chromosomen in een cel: Trisomie 21

Translocaties: DNA breekt en wordt gerepareerd en stukjes DNA die niet bij elkaar horen worden aan elkaar geplakt

Stukjes DNA die ontbreken of juist teveel (duplicatie) met daarop meerdere genen (en dus meerdere eiwitten)

In één gen zit een foutje (stukje weg, verkeerd bouwsteentje)



GEVOLGEN

Eén of meerdere eiwitten werken niet of fout

Afhankelijk van welk eiwit, hoeveel eiwitten etc een ander beeld

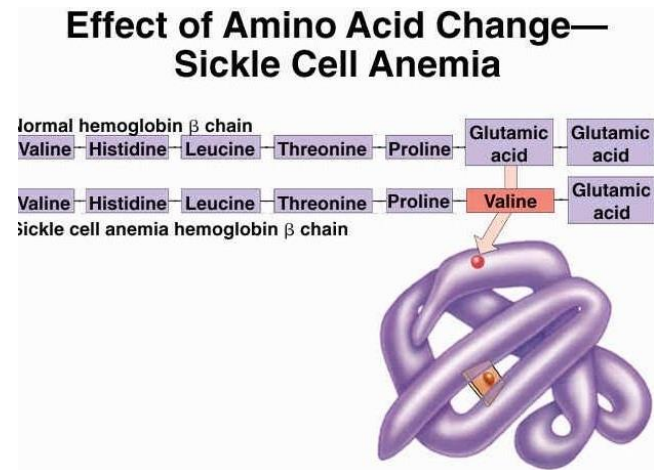
Als het een eiwit is dat in veel cellen belangrijk is, of bij de ontwikkeling van het kind

Syndroom (meerder afwijkingen in 1 patient)

BV AT, Down, Rothmund Thomson etc

Slechts 1 eiwit of beperkte functie: ziekte

BV Sickle cell anemie,



000 WELKE TESTEN KUNNEN WE GEBRUIKEN?

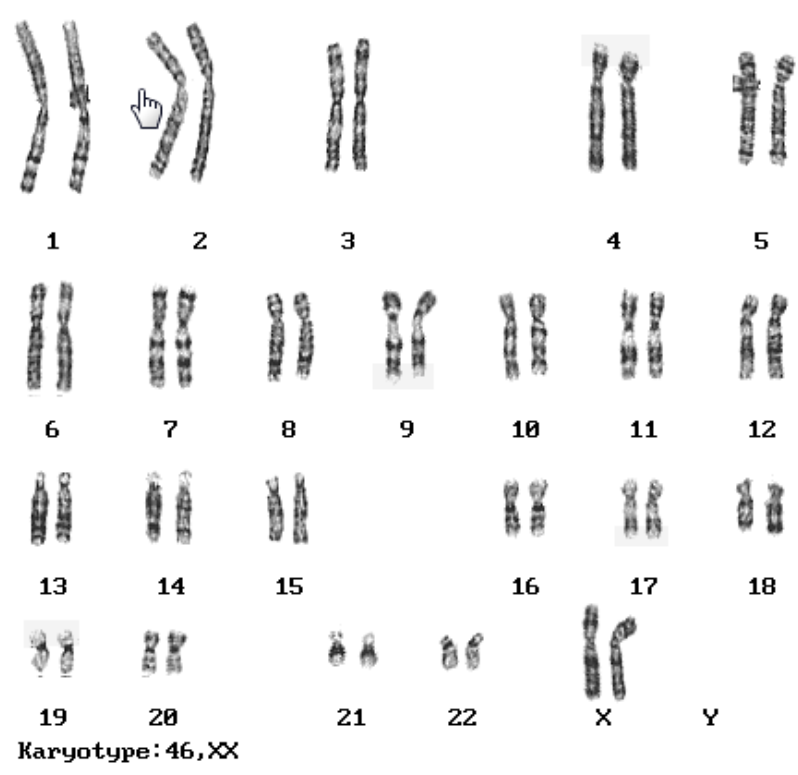
Sterke vooruitgang in de moleculaire genetica: meer en meer mogelijkheden om steeds grotere stukken DNA te onderzoeken.

Conventionele technieken

- Karyotype
- Fish
- micro array
- Onderzoek van al het coderende DNA

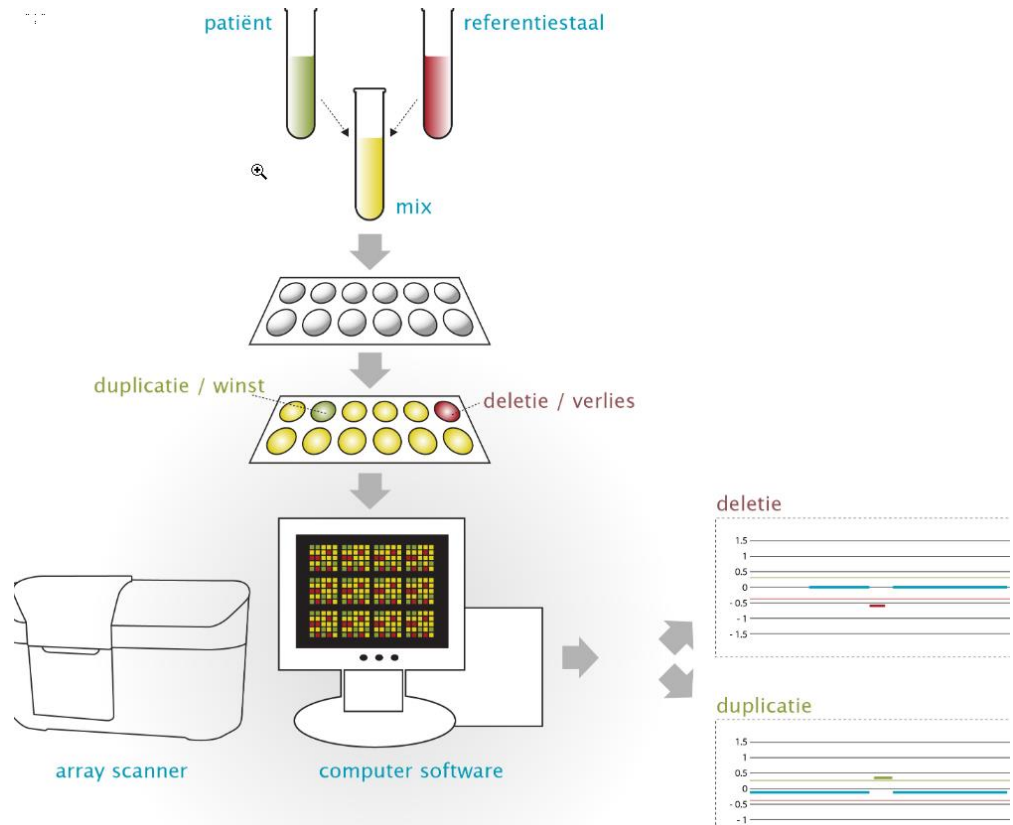
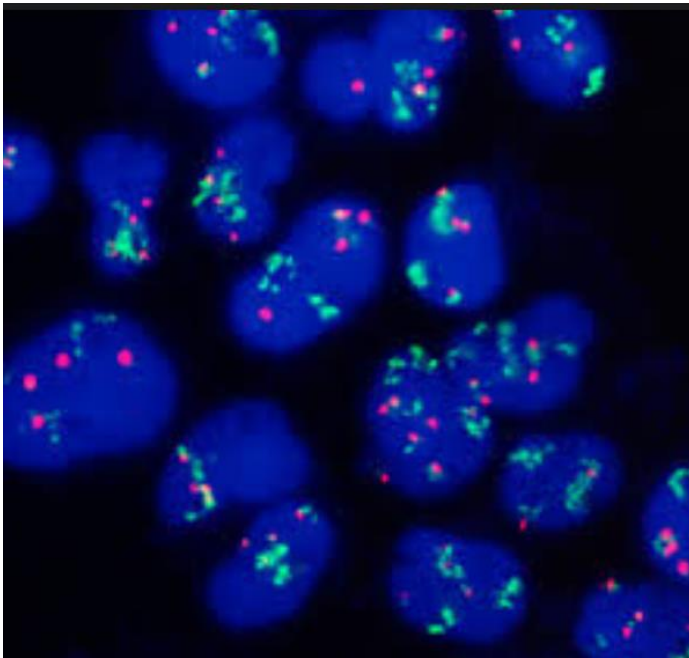
000 KARYOTYPE

Grote stukken missen of juist teveel zijn



FISH EN MICRO ARRAY

Kleine deleties en duplicaties





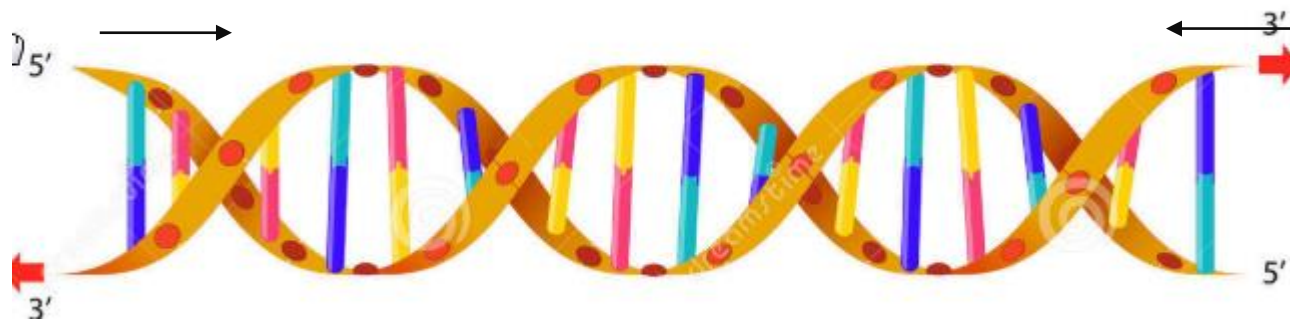
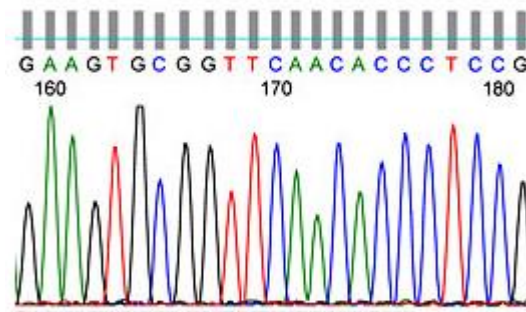
Nieuwere technieken

PCR based

onderzoek van een welbepaald gen (Sanger sequencing)

Whole exon sequencing (exons)

Genome wide sequencing (exons + introns)



ONCOGENETICA

Fouten in het genetisch materiaal (van de patient) leiden tot een verhoogd risico op kanker

- Syndromaal: het kind heeft ook andere afwijkingen
- Niet syndromaal: er is enkel een verhoogd risico op kanker
VB BRCA gen, PAX5, P53 (Li Fraumeni syndroom)

Belang

Screening patient en familieleden

Preventief preimplantatie diagnostiek bij volgende zwangerschappen

Preventieve ingreep bv bij BRCA

Verhoogde toxiciteit tijdens behandeling (bv AT) voorzien en voorkomen

Behandeling: bv SCT transplantatie ipv chemotherapie

000 FOUTEN IN DNA VAN DE TUMOR

Deze zijn niet aangeboren maar ontstaan tijdens het leven

Niet belangrijk om predispositie op te sporen

Wel belangrijk voor bv het risico op herhal in te schatten of om meer te weten te komen hoe kanker ontstaat.

Wetenschappelijk interessant

Genetische afwijkingen leren ons iets over het ontstaan van kanker

000 PREDISPOSITIE VOOR KANKER

Aanpak

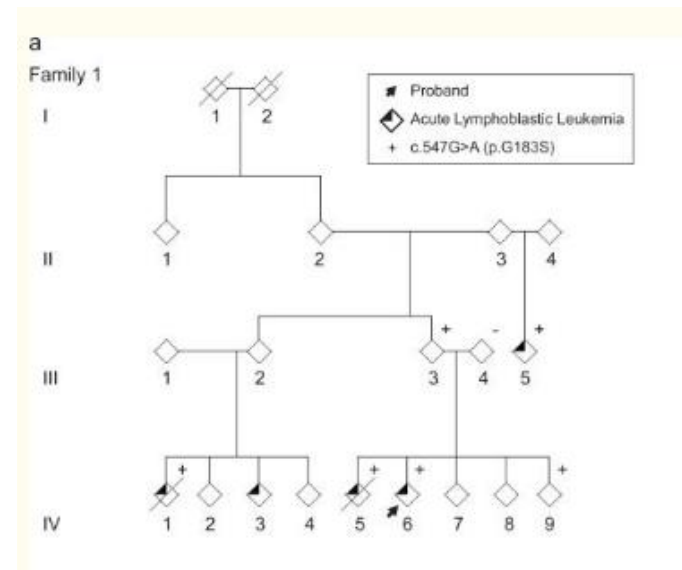
Eerst anamnese en maken van een stamboom van de familie van de patient:

meerdere mensen met kanker in de familie?

Welke kankers?

kent de geneticus een genetische relatie tussen zulke kankers?

Fysiek onderzoek: tekens van een syndroom?



000 AANPAK GENETICUS:

Het onderzoek wordt gedaan op DNA van de patiënt en niet van de tumor

Fysieke abnormaliteiten?

Vermoeden gekend syndroom? Sanger sequencing (1 gen)

Onbekend syndroom WES of GWS

Stamboom suggestief voor een genetische predispositie?

Hoe erft het over?

Suggestief voor gekende afwijking Sanger sequencing (1 gen)

Onbekend WES of GWS

Soms weet je het niet of krijg je resultaten waar je niet zeker van bent.

000 ETHISCHE ASPECTEN

Wachttijd voor de patiënt en ouders (kinderwens)

Kosten

GWS lijkt de uitkomst maar

Arbeidsintensief

Niet alles wordt opgepakt

Variaties onbekende betekenis(VUS): beangstigend voor de patient & ouders

Variabele penetrantie: niet iedereen met een genetische predispositie krijgt kanker

000 ENKELE VOORBEELDEN

Syndromale predispositie

Voorbeeld 1: de klassiekers

Beckwith Wiedeman syndroom

Grote kinderen (normale volwassenen)

hemihyperplasie

omphalocele

Macroglossie



diverse genetische afwijkingen (CDKN1C, H19, IGF2 en KCNQ1OT1)
op chromosoom 11

Verhoogd risico op Hepatoblastoom en Nefroblastoom

-

SYNDROMALE PREDISPOSITIE

Trisomie 21 of Down syndroom

Niet erfelijk maar een foutje tijdens de bevruchting

1 extra chromosoom

Verminderd IQ, faciale dysmorfismes, afwijkende handen en voeten, verhoogd risico op hartafwijkingen, ziekte van Hirschprung

Verhoogd risico op ALL en AML

Verhoogde toxiciteit bij behandeling



000 ATAXIA TELANGIECTASIA

Veroorzaakt door mutatie in ATM gen

Autosomaal recessief

Behoort tot de groep van “DNA repair disorders) zoals CMMRD, Bloom syndroom, NBS syndroom, Rapadilino syndroom en RTS

Regressieve ziekte

Kinderen hebben Ataxie (brede gang) en telangiectasieën

Sterk verhoogd risico op Leukemie en Lymfomen (40x meer kans op lymfoom < 30 jaar)

Moeders zijn gezonde draagsters maar hebben een verhoogd risico op borstkanker

NOONAN SYNDROOM

Gelaatskenmerken

Korte gestalte

Congenitale hartafwijkingen

Zogenaamde “rasopathie”

PTPN11 mutatie, nu meer mutaties
(RAF1, SOS1, RIT1)

Verhoogd risico op JMML, ALL



000 UITDAGINGEN SYNDROMALE PREDISPOSITIE

Meestal wordt het syndroom herkend voor de maligniteit optreedt, soms andersom

Screening van patiënten, gebeurt soms wel soms niet: moet zinvol en eenvoudig zijn.

Echo nieren

leukemie of lymfoom: makkelijker klinisch te volgen

CMMRD: hersentumoren: MRI niet eenvoudig te regelen

Echo abdomen of alfa foeto proteïne weer wel

Belang van uitleg aan de ouders.

NON SYNDROMALE PREDISPOSITIE

Geen uiterlijke kenmerken maar genetische afwijkingen leidend tot een verhoogd kankerrisico in de familie

Bekendste voorbeelden Li Fraumeni syndroom, BRCA gen, Pax5

LI FRAUMENI SYNDROOM

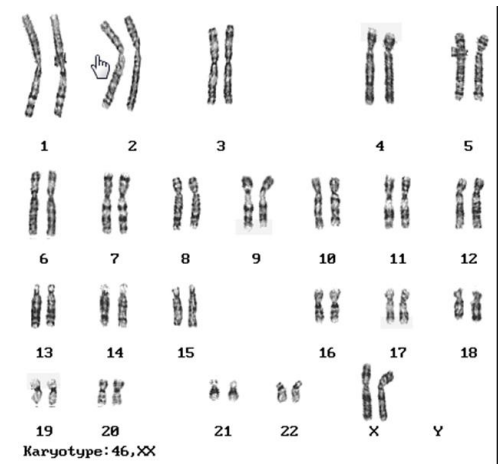
Mutaties in P53

Tumor suppressor gen

Rol in geplande celdood of apoptose

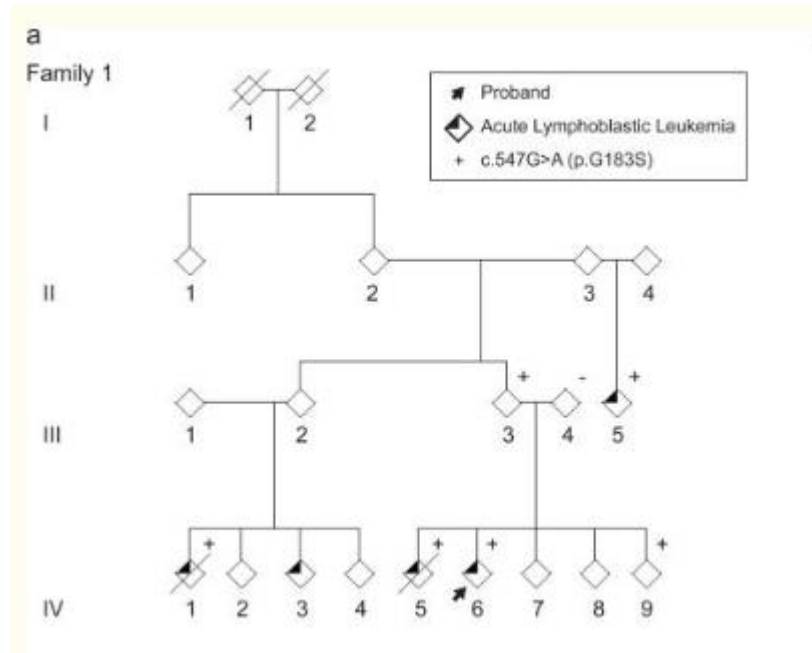
Sterk verhoogd risico op allerlei soorten kankers

Vooral gekend bij childhood ALL: haploide/near haplo ALL



000 PAX 5 AND LEUKEMIA AND LYMPHOMA

Transcriptionfactor





Ook wetenschappelijk belang

Genetische afwijkingen leren ons iets over het ontstaan van kanker

Penetrantie

Niet iedereen met een bepaalde genetische afwijking krijgt de ziekte. Waarom?

genetisch patroon van tumoren soms specifiek voor bep onderliggende genetische afwijking

000 PRAKTISCH

Richtlijnen voor de kinderoncoloog

Welke kinderen moeten worden nagekeken en hoe?

Childhood cancer, indication for referral to a clinical geneticist?

If your patient fulfills one or more of the criteria mentioned below (one or more circles filled), he or she may benefit from referral to a clinical geneticist.

1. Family history of the child with cancer

- ≥ 2 malignancies at childhood age (≤ 18 years of age)
- a first degree relative (parent or sibling) with cancer < 45 years of age
- ≥ 2 second degree relatives with cancer < 45 years of age on the same side of the family
- the parents of the child with cancer are related, i.e. consanguineous

2. A person with one of these tumors in childhood

- Adrenocortical carcinoma
- Atypical teratoid rhabdoid tumor
- Cerebellar gangliocytoma
- Choroid plexus carcinoma
- Endolymphatic sac tumors
- Hemangioblastoma
- Hepatoblastoma
- JMML
- Low hypodiploid ALL
- Malignant peripheral nerve sheath tumor
- Medullary thyroid carcinoma
- Medulloblastoma
- Optic glioma
- Ovarian sertoli-leydig cell tumor
- Pleuropulmonary blastoma
- Pituitary blastoma
- Pineoblastoma
- Retinoblastoma
- Schwannoma
- Subependymal giant cell tumor

Or A cancer of adult age, i.e. colorectal cancer, ovarian cancer, basal cell carcinoma etc.

3. A child with two malignancies one of those with onset < 18 years of age (unless the 2nd malignancy is consistent in time and/or tissue type with these expected from their treatment regimen).

4. A child with cancer and congenital anomalies or other specific symptoms

Sign	Think of
Congenital anomalies	Organs, bones, oral clefting, teeth, eyes, ears, brain, urogenital anomalies, etc.
Facial dysmorphisms	
Intellectual disability	
Aberrant growth	Length, head circumference, birth weight, asymmetric growth
Skin anomalies	Aberrant pigmentation i.e. > 2 café-au-lait spots, vascular skin changes, hypersensitivity for sunlight, multiple benign tumors of the skin
Hematological disorders	Pancytopenia, anemia, thrombocytopenia, neutropenia
Immune deficiency	

5. A child with excessive treatment toxicity

000 CONCLUSIE

Genetische predispositie voor (kinder)kanker wint snel aan interesse

Belangrijk voor patient (screening, behandeling) en wetenschap

Steeds nieuwere, snellere technieken maken steeds meer mogelijk

Screeningstools voor de kliniek: bij wie moeten we aan genetische predispositie denken?