

Leerlingenhandleiding

Niveau: basis

Lees de taal van de tumor



Universiteit Utrecht

Amgen Biotech Experience

Scientific Discovery for the Classroom

Ontwikkeld door het Cancer Genomics Centre (CancerGenomiCs.nl)

in samenwerking met het Freudenthal Instituut voor Didactiek van Wiskunde en Natuurwetenschappen van de Universiteit Utrecht

Tekst

Carin Cruijssen, Marc van Mil, Ragna Senf, Annelies Speksnijder en Marian Wesseling

Update

Augustus 2014

Illustraties

Sebastiaan Donders (via www.allesoverDNA.nl)

Vormgeving

Identim, Wageningen

Op alle lesmaterialen is de Creative Commons Naamsvermelding-Niet-commercieel-Gelijk delen 3.0 Nederland Licentie van toepassing (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/nl/>).
CC BY-NC-SA 2017 – Cancer Genomics Centre

Meer informatie over de Reizende DNA-labs vindt u op www.dnalabs.nl. Met vragen en/of opmerkingen kunt u contact opnemen met het Reizend DNA-lab 'Lees de taal van de tumor' via Utrecht@dnalabs.nl.

Disclaimer: Alle meningen, bevindingen en conclusies of aanbevelingen in dit materiaal zijn die van de auteur(s) en komen niet noodzakelijk overeen met de opvattingen van de Amgen Foundation of Education Development Center, Inc.

Inleidende les

Opdracht 1

Hieronder staat een bericht dat in het nieuws is verschenen. Bestudeer het artikel goed en beantwoord de volgende vragen:

a. Tussen 2001 en 2010 leefde vijf jaar na het vaststellen van de ziekte nog maar 58 procent van de patiënten. Nu ligt dat percentage op zo'n 66 procent. Wat zijn volgens jou de twee redenen van de verbeterde overlevingskansen voor kanker?

b. Hoe kun je verklaren dat het aantal kankerpatiënten toeneemt, terwijl er toch een steeds kleiner percentage van de patiënten overlijdt aan kanker?

Aantal kankerpatiënten in Nederland stijgt de komende tien jaar explosief

Het aantal patiënten met kanker in Nederland neemt de komende tien jaar sterk toe. Waar nu nog ongeveer 800.000 mensen kanker hebben of hebben gehad, zijn dat er in 2032 naar verwachting 1,4 miljoen. Dat komt naar voren uit een trendonderzoek van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).

Ouderen hebben een grotere en toenemende kans om kanker te krijgen. Er is sprake van wat wordt genoemd een dubbele vergrijzing: er zijn relatief veel ouderen en ouderen leven langer.

"Kanker manifesteert zich vaak wanneer je de 70 bent gepasseerd", zegt Valery Lemmens, hoofdonderzoeker bij IKNL en hoogleraar aan de Erasmus Universiteit. "Maar de manier waarop je hebt geleefd, heeft invloed op jouw risicoprofiel."

Huidkanker

Volgens de prognose van het IKNL krijgen in 2032 ongeveer 156.000 mensen te horen dat ze kanker hebben. In 2019 waren het 118.000 nieuwe diagnoses, in 1989 56.000.

Steeds meer mannen en vrouwen krijgen de komende jaren huidkanker, zoals het melanoom van de huid en basaalcelcarcinoom. Wel is de overlevingskans bij een melanoom inmiddels gestegen naar 90 procent. Bij basaalcelcarcinoom (in de opperhuid) is die kans nagenoeg 100 procent.

Overlevingskans neemt toe

Bij meerdere soorten kanker is de overlevingskans de afgelopen decennia gestegen, bleek in augustus nog uit cijfers van de Nationale Kankerregistratie. Zo'n 66 procent van de kankerpatiënten is vijf jaar na de diagnose nog in leven. Begin deze eeuw was dat nog 58 procent.

NOS 04-10-2022

Tumoren

Tumoren kunnen ontstaan als één cel ongeremd gaat delen. Deze cel en alle nieuwe cellen die daaruit ontstaan, stoppen niet meer met delen en vormen zo een tumor. De oorsprong van de cel bepaalt het type tumor. Als het bijvoorbeeld begint met een darmcel die ongeremd deelt, ontstaat een darmtumor. We onderscheiden goedaardige en kwaadaardige tumoren. Een goedaardige tumor groeit niet door andere weefsels heen en verspreidt zich niet door het lichaam. Wel kan een goedaardige tumor tegen omliggende weefsels of organen drukken en zo schade veroorzaken. Kwaadaardige tumoren kunnen omliggende weefsels en organen binnendringen en uitzaaien door het hele lichaam. Alleen kwaadaardige tumoren noemen we kanker.

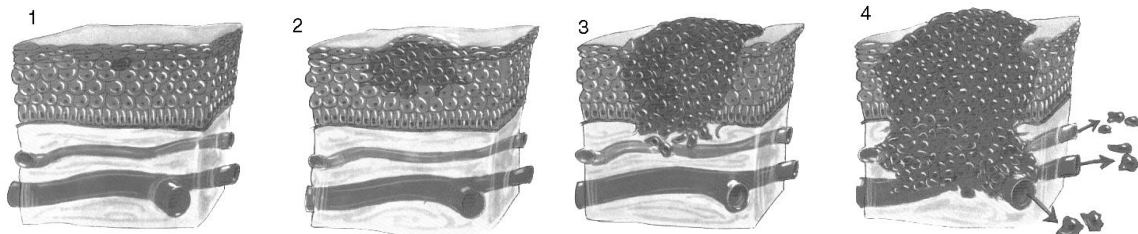
De eerste tumor die ontstaat, noemen we de primaire tumor. Uitzaaïngen ontstaan als cellen uit die tumor zich losmaken, door het aangrenzende weefsel bewegen en zich via de bloedbaan of lymfestelsel door het lichaam verspreiden. Deze uitzaaiingen – ook wel metastasen genoemd – zijn secundaire tumoren.

Er zijn meer dan 100 verschillende soorten tumoren. Borstkanker, leukemie en darmkanker zijn allemaal voorbeelden van kanker, en elke soort kun je beschouwen als een andere ziekte. De tumoren verschillen onder andere in oorzaak, symptomen, diagnose en behandeling. Een gemeenschappelijk kenmerk van al deze ziekten is ongeremde celdeling. Op het moment dat een arts een tumor in het lichaam constateert, is er al een heel proces van ongecontroleerde celgroei aan vooraf gegaan. Een tumor van 1 cm doorsnede bestaat al uit miljoenen kankercellen.

Opdracht 2

Geef bij elk van de volgende processen aan bij welke van de vier plaatjes dit het beste past.

- Verspreiding van tumorcellen via de bloedvaten
- Ongeremde celdeling
- Tumor groeit door in ander weefsel
- Mutatie in een cel



Ontwikkeling van een kwaadaardige tumor.
Bron: CD-rom Biologie en kanker, KWF Kankerbestrijding

Tumorcellen

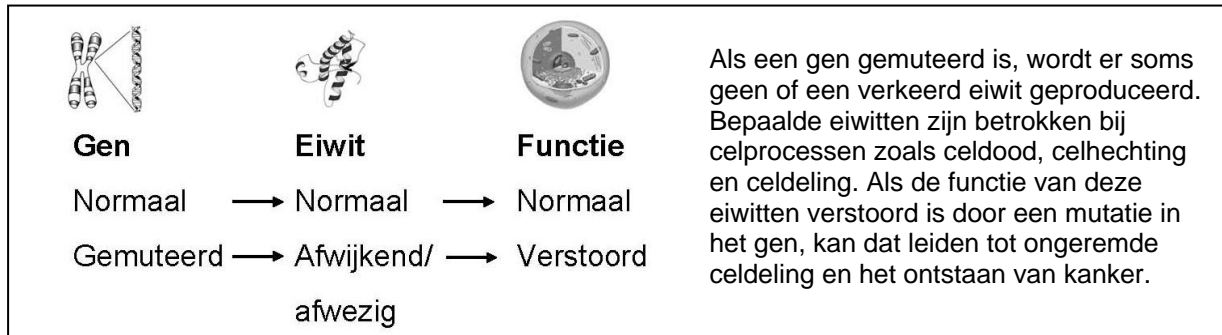
In meercellige organismen, zoals de meeste planten en dieren, werken cellen samen om het organisme optimaal te laten functioneren. De cellen zijn geen losse eenheden, maar vormen een geheel. Zo zitten ze stevig aan elkaar vast gehecht en vormen gezamenlijk een weefsel of een orgaan. Cellen communiceren onderling met elkaar, zodat een cel bijvoorbeeld op het juiste moment gaat delen. Als een cel niet meer goed functioneert of overbodig is geworden, gaat deze cel dood. Celdood, celdeling en celhechting zijn belangrijke processen die in alle cellen van een organisme een rol spelen.

Naast processen die in elke cel plaatsvinden, hebben cellen ook een functie waarbij specifieke processen een rol spelen. Denk aan de productie van pigment in huidcellen of het samentrekken van spiercellen.

De meeste processen in een cel worden uitgevoerd door eiwitten, met een grote diversiteit aan functies. Eiwitten kunnen betrokken zijn bij chemische omzettingen; we noemen deze eiwitten

enzymen. Daarnaast zijn er structureiwitten, die stevigheid geven aan de cel. Andere eiwitten zijn betrokken bij processen als transport, communicatie en regulatie in een cel.

De informatie voor het maken van al deze eiwitten ligt opgeslagen in het DNA. Een mutatie (beschadiging) in het DNA kan er toe leiden dat een verkeerd eiwit wordt gemaakt. Soms wordt er zelfs helemaal geen eiwit meer geproduceerd. Hierdoor kunnen bepaalde processen in een cel verstoord raken, zoals je kunt zien in onderstaand figuur. Als dat gebeurt, kan het zijn dat er een ziekte optreedt. In het geval van kanker zijn een aantal essentiële celprocessen verstoord door DNA mutaties. Het gaat om processen die te maken hebben met celdeling, celdood en celhechting. Deze verstoorde eigenschappen kun je zien als 'supereigenschappen' van een tumor.



Verstoorde celdeling

Om goed samen te werken, moeten cellen met elkaar communiceren. Daarom staat de buitenkant van de cel vol met receptoren (een soort antennes) die specifieke signalen opvangen. Die signalen komen van andere cellen. Een voorbeeld van deze signalen zijn groeifactoren, die kunnen binden aan groeireceptoren. Het is erg belangrijk dat cellen pas gaan delen en groeien op het moment dat het nodig is. Pas als een groeifactor zich aan een groeireceptor op de buitenkant van de cel hecht, krijgt de cel het signaal om te delen.

In tumorcellen zijn vaak mutaties te vinden in de genen die coderen voor groeireceptoren of groeifactoren. Dan worden bijvoorbeeld teveel groeireceptoren of teveel groeifactoren gemaakt of verkeerde groeireceptoren die constant signaal afgeven, zonder dat er een groeifactor hecht. Zo kan het gebeuren dat een cel zich deelt, zonder dat de cellen in de omgeving daar opdracht voor gaven. Ongereguleerde celdeling levert een gevaar op voor omliggende cellen, die in de verdrinking komen.

Verstoorde celdood

Als mutaties in het DNA van de cel ontstaan (bijv. mutaties die leiden tot ongeremde celdeling), kan de cel zichzelf vernietigen om andere cellen niet in gevaar te brengen. Er treedt dan een proces van gecontroleerde celdood op. Door het activeren van het gen dat celdood reguleert, worden eiwitten gemaakt die de cel van binnenuit afbreken.

In vrijwel alle tumoren treedt een verstoring van de celdood op. Door een mutatie in het gen, overleven cellen met beschadigd DNA die zichzelf normaal gesproken zouden vernietigen. Als de cellen delen, worden deze fouten doorgegeven aan de dochtercellen.

Verstoorde celhechting

Gezonde cellen die samen een weefsel vormen, zijn stevig aan elkaar verankerd. Tussen buurcellen is daadwerkelijk fysiek contact, doordat ze met hechtingseiwitten aan elkaar zitten. Niet goed functionerende hechtingseiwitten kunnen er toe leiden dat cellen loslaten en zich door het lichaam verspreiden.

In kwaadaardige tumorcellen tref je dan ook vaak mutaties aan in genen voor deze hechtingseiwitten. Er bestaat dan een grote kans op uitzaaiingen.

Opdracht 3

In tumorcellen zijn een aantal essentiële celprocessen verstoord. De belangrijkste zijn celdeling, celdood en celhechting.

a. Welk van deze drie processen zal al in een vroeg stadium van de ontwikkeling van kanker verstoord zijn? Welk van deze processen zal pas in een later stadium verstoord raken?

b. Chemotherapie werkt voornamelijk op sneldelende cellen en is bedoeld om de sneldelende tumorcellen te doden. Chemotherapie kan geen onderscheid maken tussen sneldelende gezonde en tumorcellen. Waarom zijn haaruitval en diarree veel voorkomende bijwerkingen van chemotherapie?

Mutaties

Mutaties zijn veranderingen in het DNA. Als in een gen een mutatie optreedt, kan de cel eigenschappen krijgen die leiden tot het ontstaan van een tumorcel. Dat gebeurt niet in één keer. Er moeten meerdere genen beschadigd raken, voordat de cel de eigenschappen van een (kwaadaardige) tumorcel verwerft. Uit DNA onderzoek is gebleken dat er meestal vijf tot zeven mutaties in een tumorcel te vinden zijn. Zo zullen in één tumorcel mutaties zijn opgetreden in genen betrokken bij processen als celdood, celhechting en celdeling. Al deze verstoringen bij elkaar kunnen leiden tot kanker. Een cel die te veel deelt door een mutatie in een gen voor celdeling, zal dood gaan als er niet ook een mutatie is opgetreden in een gen voor celdood. In een tumorcel zijn dus meerdere essentiële processen verstoord.

Genomics-onderzoek is onderzoek naar alles wat met genen te maken heeft. Door dit soort onderzoek wordt steeds duidelijker om welke mutaties in de genen het gaat en hoe die ervoor zorgen dat een gezonde cel ontspoord. Welke genen dat zijn, verschilt per kankersoort en per patiënt. Het lijkt er zelfs op dat bijna elke tumor een unieke combinatie van mutaties heeft. Dat zou verklaren waarom twee patiënten met borstkanker toch heel verschillend op dezelfde therapie kunnen reageren. Eigenlijk kun je kanker zien als wel honderdduizend verschillende ziekten! Elke tumor vraagt dan ook om een andere aanpak en behandeling; een zogenaamde therapie op maat.

Soorten mutaties

We onderscheiden verschillende mutaties. Er kan één base in het DNA veranderen in een andere base. We spreken dan van een 'puntmutatie'. Er kunnen ook extra basen ingebouwd worden in het DNA of wegvallen. Tot slot kan een heel gen wegvallen of juist verdubbelen.

In het DNA ligt de informatie opgeslagen voor het maken van eiwitten. Het effect van een mutatie is bijvoorbeeld dat het eiwit helemaal niet meer gemaakt wordt, bijvoorbeeld als het hele gen weg is gevallen. Een andere optie is dat een verkeerd eiwit wordt gemaakt of meer of minder eiwit. Het kan ook zijn dat een mutatie geen effect heeft: het eiwit wordt normaal geproduceerd.

Oorzaken

Mutaties in het DNA kunnen verschillende oorzaken hebben. Deze oorzaken delen we op in drie categorieën.

1. Zo ken je vast wel voorbeelden van stoffen die 'kankerverwekkend' zijn, zoals zonlicht (uv-straling), sigarettenrook en asbest. Deze stoffen werken van 'buitenaf' op de cellen in het lichaam en veroorzaken zo mutaties in de genen.
2. Tijdens de celdeling wordt al het DNA gekopieerd. In totaal bestaat je DNA uit 6 miljard basen, die allemaal één voor één verdubbeld worden. Af en toe gaat dat mis en wordt er bijvoorbeeld een verkeerde base ingebouwd, waardoor een mutatie ontstaat. Dit noemen we 'spontane' mutaties.
3. Als een mutatie van generatie op generatie wordt overgedragen, spreken we over een 'erfelijke' mutatie.

Repareren van mutaties

Cellen hebben een reparatiemechanisme dat 'spontane' mutaties meteen repareert. Soms lukt dat niet, en als een cel zich vervolgens deelt, ontstaan twee dochtercellen die allebei het gen met de mutatie hebben. Het kan ook gebeuren dat er een mutatie in een DNA reparatie-gen voorkomt,

waardoor het reparatie-eiwit niet meer goed functioneert. Je kunt je voorstellen dat mutaties dan niet goed worden gerepareerd, waardoor de kans op nieuwe mutaties ineens veel groter is.

Opdracht 4

Kun je verklaren waarom kanker vooral een ouderdomsziekte is?

Opdracht 5

DNA wordt geschreven met een alfabet van 4 letters: A, T, G en C. Elk woord van drie letters (codon) wordt vertaald naar één aminozuur. Eiwitten zijn opgebouwd uit een aantal aminozuren. Een mutatie in het DNA kan dus leiden tot een ander eiwit.

a. Hieronder is een voorbeeld gegeven van een gedeelte van een gen:

ATT – CGT – TAG – GGC

In dit stuk gen kunnen een aantal mutaties optreden. Hieronder zijn drie voorbeelden gegeven van mutaties in bovenstaand gen. In voorbeeld 1 is een puntmutatie opgetreden, in voorbeeld 2 zijn een aantal basen weggefallen en in voorbeeld 3 zijn extra basen ingebouwd. Geef per voorbeeld aan welke verandering heeft plaatsgevonden.

1. ATT – CGT – TAG – CGC
2. ATT – TTA – GGG – C
3. ATT – CGT – TTC – AGG – GC

b. Welke mutaties zijn het meest ingrijpend?

Opdracht 6

Naast spontane mutaties zijn er ook 'erfelijke' mutaties. Een erfelijke mutatie wordt in de geslachtscellen doorgegeven aan het kind.

a. Wat is het belangrijkste verschil tussen iemand die een erfelijke mutatie heeft verworven via een van de ouders en iemand die een spontane mutatie verwerft tijdens zijn leven? Denk hierbij aan de cellen waar de mutatie zich bevindt.

Therapie op maat

In 2010 hebben drie van de grootste kankercentra in Nederland hun krachten gebundeld in het CPCT: het Center for Personalised Cancer Treatment. Het CPCT wil dat in 2020 bij al hun kankerpatiënten tumor DNA wordt afgenomen en onderzocht op mutaties, zodat ze daar een therapie op maat bij kunnen kiezen. Ze schrijven daarover het volgende:

Het DNA van kanker

Elke cel in het lichaam bevat DNA. Bij de celdeling wordt dit DNA gekopieerd naar de nieuwe cel. Omdat kankercellen snel en ongecontroleerd groeien, maken ze vaak fouten bij het kopiëren. Zo worden bepaalde delen soms niet mee gekopieerd, andere juist meerdere malen, of wordt de volgorde door elkaar gehaald. Deze mutaties geven aan dat er iets mis is met de cel.

Met de huidige technologie kunnen we DNA lezen, van normale cellen maar ook tumorcellen. Dit heet genomsequentie. Door deze DNA-analyse kunnen we de mutaties in de tumorcellen ontdekken en voorspellen hoe dit type kanker zich zal ontwikkelen en welke DNA-veranderingen de tumorgroei zal veroorzaken. Met deze informatie kunnen we dan op zoek gaan naar medicijnen die gericht zijn op de specifieke mutaties en dus meer kans hebben om een effect te hebben.

Opdracht 7

a. Leg in je eigen woorden uit hoe de wetenschappers DNA-onderzoek willen inzetten bij de behandeling van kanker.

b. Probeer te verklaren waarom er bij chemotherapie meer bijwerkingen zijn dan bij een therapie op maat.

Opdracht 8

a. Formuleer 3 vragen over kanker, waar je zelf graag het antwoord op wilt weten. In de afsluitende les kun je nagaan of je het antwoord op deze vragen hebt gekregen.

Eventueel aanvullende opdracht:

b. Inventariseer met de hele klas welke vragen jullie interessant vinden en selecteer maximaal 10 verschillende vragen die je in de afsluitende les weer aan de orde wilt laten komen. Schrijf de vragen op grote postervellen zodat je in de afsluitende les deze vragen dan zelf kunt beantwoorden.

Practicum

Als een patiënt met klachten in het ziekenhuis terechtkomt, stelt een oncoloog (een arts die gespecialiseerd is in kanker) de diagnose kanker. Hij doet dit door bijvoorbeeld het bloed of de urine te onderzoeken, of door röntgenfoto's te maken. Ook microscopisch onderzoek naar het weefsel kan veel vertellen. Op basis van alle informatie stelt de oncoloog vast dat het om kanker gaat, bijvoorbeeld borstkanker. Maar elke borstkanker is anders. Dit komt doordat de mutaties die borstkanker veroorzaken per patiënt verschillen. Daarom is specifieke informatie over de tumor nodig om een behandelplan op te stellen. Hiervoor wordt DNA onderzoek uitgevoerd, waarmee bepaald wordt welke mutaties aanwezig zijn in de tumor. De arts kan dat echter niet zelf bepalen en heeft daarvoor onderzoekers in een laboratorium nodig die het DNA onderzoek wél kunnen uitvoeren.

Binnenkort komen drie Biomedische Wetenschappen studenten van de Universiteit Utrecht bij jullie een practicum geven. In het practicum gaan jullie zelf als DNA-onderzoekers aan de slag. Jullie onderzoeken of er in drie genen mutaties zijn opgetreden. Om gemuteerde genen aan te tonen, moet je DNA uit de tumor isoleren en vergelijken met DNA uit gezond weefsel.

Een DNA-onderzoek in het laboratorium bestaat uit 3 stappen:

1. DNA isolatie: jullie isoleren het DNA uit de kankercellen.
2. PCR: jullie kopiëren de 3 verschillende genen die jullie willen onderzoeken.
3. Gelelektroforese: jullie bekijken de 3 genen en vergelijken ze met 'gezonde' genen.

Deze stappen gaan jullie in het practicum zelf uitvoeren. Op basis van de gevonden mutaties in het DNA van de tumor, adviseer je de arts over de juiste therapie voor de patiënt: een therapie op maat. Op deze manier behandelen artsen kankerpatiënten steeds specifieker, waardoor er minder bijwerkingen ontstaan en de tumor efficiënter wordt aangepakt.