

GEBROKEN CHROMOSOMEN

HUN ROL IN HET ONTSTAAN
EN DE DIAGNOSTIEK VAN KANKER

Rede EUR

1990

009

Dr. A. M. M. J. Hagemeyer-Hausman

19

re

00

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2647

~~1991 Rede 007~~
Rede EURL 1990: 009

GEBROKEN CHROMOSOMEN

HUN ROL IN HET ONTSTAAN EN DE DIAGNOSTIEK VAN KANKER

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
bijzonder hoogleraar in de Cytogenetica van Kanker
aan de Erasmus Universiteit Rotterdam

op

10 januari 1990

door

Dr. A.M.M.J. Hagemeyer-Hausman

Medische Bibliotheek
EURL

La recherche scientifique retouche à chaque instant notre vision du monde. Chaque découverte est un regard neuf, qui modifie en nous toute l'image des choses. Ainsi progresse insensiblement la connaissance, jusqu'à ce que certains jours, brusquement, conscience soit prise des métamorphoses. Nous apercevons alors l'objet éclairé de façon si nouvelle qu'il paraît lui-même, soudain transformé."

Jean Hamburger, 1972.
La Puissance et la Fragilité.

Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer geachte toehoorders,

Door de ontwikkeling van de medische wetenschap heeft onze visie op de mens en op de pathologie een diepgaande verandering ondergaan. De harmonieuze ontwikkeling van het individu is het gevolg van de vermenigvuldiging van cellen en van hun differentiatie in weefsels en organen. Na een oorspronkelijke groeiperiode vertraagt de frequentie van de celdeling, en neemt de differentiatie van de cellen toe. Bij het bereiken van de volwassen leeftijd zijn de vertraging van de celdeling en de stilstand van de weefselgroei van cruciaal belang, want daardoor blijven de cellen gedifferentieerd en geconcentreerd op hun gespecialiseerde functie in plaats van op celvermeerdering. Deze eigenschap van differentiatie is het fundamentele verschil tussen normale cellen en kankercellen.

Er hoeft maar één cel het verkeerde pad te kiezen om een tumor op te starten. Christian de Duve gaf hiervan een eenvoudig voorbeeld: als één cel ontsnapt aan het normale groei-regulerende mechanisme en begint zich te delen, eens om de 100 dagen, dus niet vaak, maar voortdurend, dan zal deze cel 8 jaar nodig hebben om zich te ontwikkelen tot een erwtgrote tumor, maar twee jaar later zal die tumor een pond wegen.

Waar en onder welke omstandigheden begint een dergelijk proces? Waarom wordt een gezonde cel maligne? Dat de oorzaak

ter nagedachtenis aan mijn vader

hiervan in het genetisch materiaal van de cel gezocht moet worden werd honderd jaar geleden reeds verondersteld. Pas in de laatste twintig jaar is de wetenschappelijke vooruitgang zodanig geweest dat er een duidelijk verband gelegd kon worden tussen een specifiek genetisch defect en sommige typen kanker.

HISTORISCHE ONTWIKKELING VAN HET CYTOGENETISCHE KANKERONDERZOEK.

In 1890 beschreef David van Hansemann voor het eerst celkernafwijkingen in tumorbiopten (1). In 1914 verscheen een kleine monografie waarin Theodore Boveri zijn microscopische observaties extrapoleerde in een "chromosomale theorie van kanker" (2). De hypothese van Boveri was dat chromosomale afwijkingen het basismechanisme zijn voor maligne transformatie van cellen. Pas een halve eeuw later werd deze theorie bevestigd, toen er technieken beschikbaar kwamen voor de studie van menselijke chromosomen.

Chromosomen zijn onderdelen van de celkern, die de genetische eigenschappen (de genen) van de cellen dragen en exact overdragen aan dochtercellen tijdens de celdeling. Chromosomen hebben een complexe structuur. Hun fundament is een lange keten DNA, gevlochten, en in elkaar gevouwen, die complexen vormt met histonen en andere eiwitten in de kern. Tijdens de celdeling worden de chromosomen zichtbaar onder de microscoop als kleine, gekleurde staafjes (chromos betekent kleur); tijdens de interfase is het chromatine in de kern diffuus en niet zichtbaar.

In de jaren vijftig werd het technisch mogelijk om een goed gespreide celdeling te krijgen, waarin het gemakkelijk was de individuele chromosomen te tellen, te fotograferen, uit te knippen en te rangschikken, zodat een overzichtelijk beeld van de aanwezige chromosomenset, een zogenaamd karyotype, wordt verkregen. Het normale karyotype van de mens bevat 46 chromosomen: 22 paren autosomen, en één paar geslachtschromosomen.

De eerste kankerspecifieke chromosomale aberratie werd pas in 1960 ontdekt door Peter Nowell en David Hungerford: "a minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia"

(3). Dat is het Philadelphia chromosoom, genaamd naar de stad waar het ontdekt werd, en dat gevonden wordt in leukemiecellen van patiënten lijdend aan Chronische Myeloïde Leukemie, in het kort CML.

De tweede grote technische vooruitgang werd geboekt in 1970 door Caspersson en andere onderzoekers (4), die de chromosoom-bandingstechnieken ontwikkelden. Hiermee werd een differentieel gekleurd bandenpatroon op het chromosoom verkregen, waarmee ieder afzonderlijk chromosoom, of deel van een chromosoom, geïdentificeerd kon worden. Ondermeer voor deze ontdekking, van cruciale betekenis voor de cytogenetica, kreeg Caspersson in 1976 het eerste eredoctoraat van onze Medische Faculteit.

Met behulp van banderingstechnieken werd het duidelijk dat het Philadelphia chromosoom het resultaat was van een translocatie tussen de chromosomen 9 en 22 (5). Een groot aantal andere translocaties werd gevonden, die specifiek geassocieerd blijken te zijn met andere subtypes leukemie, of met lymfomen.

In tegenstelling tot bloed en beenmerg is het bij vaste tumoren, zoals long- en niertumoren veel moeilijker om bruikbaar celmateriaal te verkrijgen, te kweken en te onderzoeken, en daarom loopt onze cytogenetische kennis van vaste tumoren achter op die van leukemie.

Breuken in chromosomen zijn dus kenmerkend voor kankercellen. De twee voornaamste vormen zijn de translocatie en de deletie. De meest frequente vorm is de translocatie, of uitwisseling, waarin segmenten van twee verschillende chromosomen afbreken en met elkaar worden geruild. Het andere type is de deletie, een of meer breuk(en), gevolgd door het verlies van een segment van een chromosoom. Op dit moment lijken translocaties bij voorkeur geassocieerd te zijn met tumoren van bloedvormende (hematopoïetische) weefsels, en deleties met vaste tumoren. Dit is echter slechts een indruk, gebaseerd op onze veel grotere kennis van hematologische tumoren vergeleken met het relatief kleine aantal onderzochte vaste tumoren.

In de jaren 80 heeft een explosieve ontwikkeling van de moleculaire genetica plaats gevonden en onderzoek

gestimuleerd naar genveranderingen in tumoren, en in het bijzonder naar genen die liggen op tumor-specifieke chromosomale breekpunten. Een nieuw soort gen werd ontdekt: het oncogen. Oncogenen zijn normale genen die een essentiële rol spelen in de controle van groei en differentiatie van normale cellen, voornamelijk vroeg in het leven. Moleculaire veranderingen door mutatie, of als gevolg van een chromosoom translocatie, kunnen deze genen activeren, en daardoor celgroei dereguleren; in gekweekte cellen leidt dit tot maligne transformatie, en in de patiënt tot kanker.

Thèse et antithèse: naast de oncogenen werden ook anti-oncogenen ontdekt. De functie van anti-oncogenen is tumor-suppressie, en dus de tegenpool van de oncogenen, die tumorgroei stimuleren.

Het mechanisme waardoor chromosoomtranslocaties het betrokken oncogen verandert en activeert is in een paar gevallen duidelijk geworden. Sommige veranderingen in genstructuur of in genfunctie worden nu begrepen, en we beginnen een idee te krijgen over algemene principes die mogelijk van toepassing zijn voor alle chromosomale herrangschikkingen.

DUBBELE BETEKENIS VAN TUMOR-SPECIFIEKE CYTOGENETISCHE AFWIJKINGEN.

Tijdens onze speurtocht naar de oorzaak van kanker beginnen wij bij de patiënt, bij zijn klachten en bij de tumormassa, verkennen wij de cel, waar wij gebroken chromosomen vinden, en belanden wij uiteindelijk in het gebied van de groeiregulatie genen, met al hun satellieten die genexpressie moduleren. Die gebroken chromosomen zijn een kruispunt; aan de ene kant een wegwijzer naar de genen die een rol spelen bij het ontstaan en bij de progressie van kanker, en anderzijds hebben tumor specifieke chromosoomafwijkingen een duidelijke klinische betekenis voor diagnose, prognose, en behandeling van tumoren. Beide aspecten zullen afzonderlijk aan de orde komen.

GEBROKEN CHROMOSOMEN, WEGWIJZERS NAAR KANKERCELLEN.

Hoe kunnen breuken in chromosomen een rol spelen bij het ontstaan van kanker? Een breuk in een chromosoom veroorzaakt een onderbreking van de normale volgorde van de erfelijke eigenschappen en kan de functie verstoren van genen, die in het gebied van de breuk liggen. Zoals U allen weet zijn genen niets anders dan onderdelen van de in de chromosomen vastgelegen DNA moleculen, die de informatie bevatten voor de vorming van eiwitten, de structurele en functionele moleculen van onze cellen en van ons lichaam. Een spellingsfout in dit DNA (een zogenaamde mutatie), of een herrangschikking in de DNA keten door een translocatie of een deletie kan dan ook tot een afwijkend eiwit leiden. Wanneer dit eiwit een functie vervult bij de regulatie van de celdeling, zal de afwijkende expressie van het eiwit gevolgen hebben voor het delingsproces van de cel waarin de afwijking is opgetreden. Een stap op weg naar de vorming van een kankercel.

Een van de eerste voorbeelden, waarbij dit proces is aangetoond, is de eerder genoemde Philadelphia translocatie bij Chronische Myeloïde Leukemie (CML). Gesteund door subsidies van de Nederlandse Kankerbestrijding (het KWF) heeft de groep onder leiding van Dr. Grosveld in ons laboratorium de basis voor dit onderzoek gelegd.

Zoals we al gezien hebben worden bij de Philadelphia translocatie tussen een chromosoom 9 en een chromosoom 22 segmenten uitgewisseld. Hierbij ontstaat een langer chromosoom 9:9q+, die aan het uiteinde verlengd is met een stukje van 22. Dit extra fragmentje ontbreekt in het chromosoom 22q-. Hoewel niet zichtbaar onder de microscoop is hiervoor in de plaats gekomen een minuscuul maar wel essentieel segmentje van chromosoom 9. Dit 22q- chromosoom noemen we het Philadelphia chromosoom.

Bij de translocatie zijn twee genen betrokken. Op chromosoom 9 het abl gen en op chromosoom 22 het bcr gen. Het abl gen speelt een cruciale rol in dit gebeuren. Het behoort namelijk tot de groep van oncogenen, die homologe zijn aan genen in kanker verwekkende virussen. Deze genen zijn verantwoordelijk voor de tumorvorming als deze virussen hun gastheer-dieren, o.a. vogels en muizen, infecteren. Zo

komt het homoloog voor het abl gen voor in een virus dat, bij muizen, leukemie veroorzaakt. Door de translocatie ontstaat een breuk in het abl gen, waarbij het actieve gedeelte van het gen wordt losgekoppeld van zijn normale regulerende sequenties en wordt overgebracht naar chromosoom 22. Hier wordt het vastgehecht aan wat is achtergebleven van het bcr gen, nadat daarin bij de translocatie de breuk is ontstaan. In het Philadelphia chromosoom ontstaat dus een nieuw gen, een bcr-abl fusiegen, dat via een boodschapper RNA wordt vertaald in een nieuw fusie-eiwit (6). Dit afwijkende abl gen, ontdaan van zijn regulerende sequentie blijkt nu te coderen voor een actiever eiwit dan het eiwit dat door het normale abl gen wordt gemaakt. Zeer recent heeft men in de Verenigde Staten aangetoond dat dit fusiegen, ingebracht in muizen, inderdaad in staat is leukemie te veroorzaken.

Het effect van de translocatie is dus in feite de activering van een potentieel kankergen. Hoewel de analyse van de Philadelphia translocatie nog niet is afgerond - zo kennen we bijvoorbeeld nog niet de functie van het bcr gen-fungeert het nu reeds als model voor de studie van andere tumor-specifieke translocaties.

Naast translocaties worden in bepaalde tumoren ook deleties aangetroffen, dus afwijkingen waarbij een chromosoom segment verloren is gegaan. Dit verlies van een chromosoom fragment en dus ook van de daarop gelegen genen, wijst in de richting van een inactivering van genen in plaats van de zo juist beschreven activering. Onderzoek van deze deleties, tot op moleculair niveau, heeft een tweede groep van potentiële kankergenen opgeleverd. Genen, die eveneens een rol spelen bij de celvermeerdering en differentiatie, maar die bij de uitoefening van hun normale functie tumurvorming onderdrukken. Zij worden dan ook meestal tumorsuppressie genen of anti-oncogenen genoemd.

Voor het onderzoek naar deze genen staan twee typen tumoren model. De tumor van de retina, het retinoblastoom en een tumor van de nieren bekend onder de naam Wilms' tumor. Beide tumoren worden bij kinderen aangetroffen en komen zowel in een erfelijke als in een niet-erfelijke (sporadische) vorm voor. Voor een goed begrip is het nodig dat U zich

realiseert, dat in onze cellen van de meeste genen er twee copieën (zogenaamde allelen) aanwezig zijn, één via de eicel afkomstig van de moeder en één via de zaadcel afkomstig van de vader. In het geval van een translocatie, is het voldoende als één van beide potentiële kankergenen wordt geactiveerd. Wanneer tumorsuppressie genen in het spel zijn, is dit anders. Een cel vormt een retinoblastoom als beide copieën van het retinoblastoma gen zijn uitgeschakeld. Zolang een normale copie aanwezig is, zal de cel geen tumor vormen. Dit betekent dat sommige mensen drager kunnen zijn in alle cellen van het lichaam, dus ook de geslachtscellen, van een geïnactiveerd retinoblastoma gen en zij kunnen dit dus doorgeven aan hun nageslacht. Bij deze mensen is één inactiveringsstap voldoende voor de vorming van de tumor, nl. de uitschakeling van de enige nog aanwezige normale gencopie van het retinoblastoma gen. Bij de niet-erfelijke vorm moeten beide allelen worden uitgeschakeld. De kans hierop is uiteraard kleiner en dit verklaart dat bij de erfelijke vorm de tumor vaak in beide ogen, en bij de sporadische vorm meestal in één oog wordt aangetroffen. Dezelfde redenering past bij Wilms' tumor waarbij het om één of beide nieren gaat (7).

Het cytogenetisch onderzoek van Wilms' tumor en van retinoblastoma heeft de weg gewezen naar de erbij betrokken tumor suppressie genen.

Bij Wilms' tumor werd vaak een deletie gevonden van de korte arm van chromosoom 11. Het bandje 11p13 ontbreekt in het 11p- chromosoom. In dit bandje ligt het Wilms' tumorgen. Dit gen ontbreekt dus in chromosoom 11p- en omdat het hier om een tumorcel gaat is het gen in het wel aanwezige bandje op het normale chromosoom 11 waarschijnlijk uitgeschakeld door een niet zichtbare mutatie. Dit laatste kunnen we pas definitief bewijzen als het gen geïsoleerd is en de code opgehelderd. Hieraan wordt in vele laboratoria hard gewerkt.

Bij retinoblastoma is men een belangrijke stap verder. Hier heeft het cytogenetisch onderzoek een deletie opgeleverd van een bandje in de lange arm van chromosoom 13. Het in dit bandje gelegen tumor suppressie gen is in 1986 gekloneerd (8) en zeer recent is er belangrijke informatie verkregen

over de normale functie van dit gen bij de regulatie van de delingscyclus van cellen. Inmiddels is gebleken dat het retinoblastoma gen ook betrokken is bij andere tumoren, zoals bij sommige typen longkanker, borstkanker en botkanker. Tumor suppressie genen hebben zo te zien invloed op een breed gebied, niet beperkt tot een specifieke tumor, en het is niet uitgesloten dat uitschakeling van samenwerkende tumor suppressor genen noodzakelijk is voor het ontstaan van sommige tumoren. Zo zijn er duidelijke aanwijzingen voor de aanwezigheid van tumor suppressor genen op chromosoom 3, betrokken bij longkanker, chromosoom 5 bij colon kanker, chromosoom 17 bij borstkanker, en chromosoom 22 bij hersenvlieskanker. Het opsporen en isoleren van de betrokken genen is momenteel één van de centrale thema's in het fundamentele kankeronderzoek. De cytogenetica is daarbij de wegwijzer. De voorbeelden van Wilms' tumor en retinoblastoma laten ons zien dat het met name deze klasse van genen zal zijn, die betrokken is bij de erfelijke vormen van kanker en meer in het algemeen bij genetische predispositie voor kanker.

GEBROKEN CHROMOSOMEN, WEGWIJZERS BIJ DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING.

Cytogenetisch onderzoek van tumorcellen met behulp van banderingstechnieken heeft aangetoond dat numerieke en structurele chromosoomafwijkingen kenmerkend zijn voor kanker, zoals reeds voorspeld door Boveri. In de laatste uitgave van de "Catalogue of Chromosome Aberrations in Cancer" van Mitelman (1988) staan cytogenetische gegevens over 12.000 tumoren, waarvan 80% betrekking hebben op leukemie of lymfomen (9). Bovendien blijken chromosoom-aberraties niet willekeurig te zijn, zij tonen een zekere specificiteit wat betreft de localisatie van de chromosoom-breuken en bepaalde translocaties en deleties worden frequent in bepaalde tumortypen aangetroffen. Tijdens de laatste "Gene Mapping Conference" te New Haven (1989) werden er meer dan 150 non-random optredende chromosoomafwijkingen geïdentificeerd (10).

In leukemieën en lymfomen wordt in meer dan 80% van de

gevallen een afwijkende karyotype gevonden, en in ten minste twee derde daarvan is er sprake van een non-random afwijking (11).

Tussen 1977 en 1987 werden er 6 Internationale Workshops over chromosomen in leukemie en lymfomen gewijd aan de evaluatie van de diagnostische en prognostische waarde van deze cytogenetische bevindingen (12,13). Ons laboratorium voor cytogenetica nam deel aan deze breed opgezette studie, dankzij de medewerking van hematologen, pathologen, en immunologen. Er werd een duidelijk verband gelegd tussen specifieke translocaties en specifieke subtypes leukemie of lymfoom, of met bepaalde morfologische karakteristieken van het ziektebeeld. Voor acute myeloïde leukemie (AML) werd een morfologische klassificatie gemaakt door een groep Franse, Amerikaanse, en Britse hematologen, de FAB groep (14). De meest frequente chromosoomafwijkingen zijn de translocaties t(8;21), t(15;17), t(9;11), en een inversie (de omkering van een segment) van chromosoom 16, inv(16), die geassocieerd zijn met de leukemische FAB subtypes M2, M3, M5, en M4, respectievelijk. Zo dus, juste retour des choses, hebben deze workshops geleid tot een algemeen gebruik van uniforme pathologische en immunologische criteria voor de subclassificatie van deze hematologische tumoren. Vaak blijkt dat een chromosomale classificatie, gebaseerd op het karyotype, een goed alternatief is voor een immunopathologische diagnose. Ook kwam het karyotype tevoorschijn als de meest belangrijke onafhankelijke prognostische factor, samen met de leeftijd, de FAB-classificatie, of de immunologische classificatie voor zowel Acute Myeloïde Leukemie en Acute Lymphoblasten Leukemie (ALL). Deze bevindingen werden bevestigd in andere grote studies.

Gedurende de laatste 10 jaar ondergingen nagenoeg alle gevallen van acute leukemie in Rotterdam een karyotypering. De klinische relevantie van onze bevindingen wordt geïllustreerd in de twee volgende voorbeelden.

De ziektevrije levensverwachting van patiënten met ALL is opvallend verschillend als men rekening houdt met het karyotype van leukemische cellen. Negentig procent van de

kinderen met ALL en een karyotype met meer dan 50 chromosomen (hoog hyperdiploid) leven nu al langer dan 10 jaar en zijn waarschijnlijk genezen. ALL patiënten daarentegen met een specifieke translocatie zoals t(9;22) of t(4;11) hebben, met dezelfde behandeling, een mediane overleving van minder dan één jaar. De karyotypering heeft nu geleid tot een veel selectievere wijze van behandeling van ALL patiënten. Het is vanzelfsprekend dat de eerste groep patiënten een meer conservatieve en minder toxische behandeling mag krijgen dan de tweede groep, waarbij nu positieve resultaten worden geboekt door de chemotherapie te intensiveren en beenmerg-transplantatie toe te passen.

Een verschillend biologisch gedrag van de tumor is ook verbonden aan het karyotype. Late recidieven in het centraal zenuwstelsel werden bij voorbeeld gezien bij patiënten met myeloïde leukemie en inv(16), een complicatie die nu verdwenen is na aanpassing van de behandeling.

Naast zijn fundamentele betekenis met betrekking tot genveranderingen heeft het karyotype ook nog een functie als tumorkenmerk, en kan als zodanig ook gebruikt worden om de evolutie van de ziekte en de therapeutische respons te vervolgen.

In de acute leukemie en in preleukemie vormt een cytogenetische analyse een essentieel onderdeel van de diagnostische procedure, en is mede bepalend voor de keuze van de therapie. Ook is het nu een vereist criterium voor de selectie van patiënten bij internationale therapeutische trials, en voor de analyse van de resultaten van een dergelijk onderzoek. Het karyotype is een deel geworden van de patiëntenzorg, en deze onderzoeken worden dan ook gedaan in het kader van de Stichting Klinische Genetica, en ten dele vergoed door ziekenfondsen en verzekeringen.

Een andere interessante observatie is de consistente deletie van een deel van de lange arm van chromosoom 5 en 7 bij patiënten met acute leukemie, of met een preleukemie, nadat patiënten blootgesteld werden aan potentiële mutagenen, hetzij wegens hun beroep, of wegens de behandeling van een tumor. Dit zou grote gevolgen kunnen hebben voor de volksgezondheid. Ten eerste zou de identificatie van de genen

gelokaliseerd op 5q en 7q een inzicht kunnen geven in de genetische controle en de aanleg voor secundaire tumoren. Ten tweede zouden meer specifieke cytogenetische afwijkingen gebruikt kunnen worden voor biomonitoring bij personen die wegens werkomstandigheden, of na een milieuramp, een hoger risico lopen dan anderen. Ten derde zou het in verhoogde mate aantreffen van deze specifieke pathologie de potentieel mutagene werking van bepaalde factoren in de omgeving aan het licht kunnen brengen.

TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

De resultaten tot nu toe verkregen bij leukemie zijn hoopgevend, maar nog steeds beperkt tot enkele veelvoorkomende subtypes van leukemie. Voor relatief zeldzaam voorkomende specifieke translocaties zal de klinische betekenis van het leukemische karyotype voort moeten vloeien uit grote coöperatieve studies, prospectief opgezet, met aanvaarde klinische en pathologische criteria voor klassifikatie, cytogenetisch onderzoek en gestandaardiseerde behandelingsmethoden.

Cytogenetisch onderzoek bij vaste tumoren loopt meer dan 10 jaar achter op studies bij leukemie. Carcinoma's, maligne epitheliale tumoren, die verantwoordelijk zijn voor ruim 80% van de totale mortaliteit door kanker bij mannen, vormen slechts 7% van alle gepubliceerde gegevens (9,15). Er zijn veel technische problemen. Behalve dat het moeilijk is, vooral in een vroeg stadium, bruikbaar materiaal te krijgen en ook het kweken veel problemen oplevert, zijn de karyotypes van carcinoma's bovendien vaak zeer complex, met multipole chromosoomaberraties, die moeilijk te interpreteren zijn.

Recent werd, onder andere op de afdeling cytochemie en cytometrie van de Rijksuniversiteit te Leiden een nieuwe techniek ontwikkeld voor cytogenetisch onderzoek van interfase cellen. Hiermee wordt een moleculaire probe, met andere woorden een stukje DNA, specifiek voor een gen of voor een chromosoom, gemarkeerd met een fluorescerende vlag, en dan specifiek gekoppeld, niet alleen aan chromosomen in de celdeling, maar ook aan chromatine van de interfase kernen (16). Zo kon bijvoorbeeld met een fluorescerende probe,

specifiek voor chromosoom 1, in cellen van een prostaatcarcinoom worden aangetoond dat deze cellen per kern niet twee copieën van chromosoom 1, zoals normale cellen, maar drie of vier bevatten. Verfijning van deze technieken zal het in de toekomst mogelijk maken om tumor-specifieke herrangschikkingen van genen op te sporen. Verder is de techniek van interfase cytogenetica toepasbaar op een zeer klein aantal cellen; naar verwachting zal deze techniek bijzonder belangrijk worden bij het evalueren van vroege stadia van maligne transformaties, en bij het beoordelen van een therapeutische respons.

Cytogenetica van vaste tumoren is zeker een technische uitdaging voor de jaren 90. Het verkrijgen en het interpreteren van deze complexe tumorkaryotypes vergt een samenwerkende inspanning van klinici, patholoog-anatomen, en moleculaire genetici en cytogenetici. Een tumor is het resultaat van een complex samenspel waarin somatische veranderingen een rol spelen, zoals gepostuleerd door Boveri, maar waarbij ook een genetische aanleg belangrijk is, vooral bij familiale vormen van retinoblastoma, colon carcinoma, en enkele andere typen tumoren. Deze aanleg berust waarschijnlijk op genetische veranderingen in tumor-suppressie genen, of in genen die bij voorbeeld het afweermechanisme van het lichaam tegen tumorcellen controleren.

De toekomst van de kanker genetica zal sterk beïnvloed worden door het Human Genome Projekt, het in kaart brengen en rangschikken van alle humane erfelijke eigenschappen (17). Het valt te verwachten dat dit projekt het opsporen van kankergenen zal versnellen en de genetische basis van kanker zal ophelderen. Meer en meer zullen specifieke veranderingen in tumor-DNA de basis worden voor de diagnose, stagering, prognose, en therapie van tumoren. De te verkrijgen kennis van het volledige humane genoom moeten we ons voorstellen als een nieuwe anatomie, die de basis zal worden voor de geneeskunde van de komende decennia. Complexe ziekteprocessen, zoals kanker en veroudering, zullen beter begrepen worden. Maar tegelijkertijd zullen ook genetische gevoeligheden en aanleg geïdentificeerd worden. De vraag is of wij als mens deze diepgaande informatie over ons genoom

willen weten. Onvermijdelijk zal het een persoonlijk drama zijn voor degenen die te horen krijgen dat ze aanleg hebben voor een ongeneeslijke ziekte. Daarentegen als er wel preventie of therapie mogelijk is, zal deze presymptomatische kennis een duidelijke opluchting zijn voor de betreffende mensen: voor hen is voorkomen of diagnose in een vroeg stadium van de ziekte en behandeling een bereikbaar doel geworden. Mijn persoonlijke mening is dat wij die kennis moeten aanvaarden en met optimisme naar de toekomst kijken. Het "ὕψιστον θεῶν" van Socrates blijft de basis van onze Westerse filosofie. Kennis van de oorzaak van een probleem is de meest belangrijke stap naar de oplossing. Onze vindingrijke en egocentrische wetenschap zal er tevens zorg voor moeten dragen dat wat vandaag niet te genezen is, morgen wel behandeld kan worden. Maar intussen zullen wij binnen onze maatschappij moeten zorgen voor opvang, begeleiding en optimale informatie verstrekking.

Dit alles zou een basis kunnen vormen voor preventieve geneeskunde, mits goed beveiligd tegen mogelijk misbruik van deze informatie in zaken zoals b.v. verzekeringen en werkgelegenheid. Het vertrouwelijke karakter van een ieders genoom moet gewaarborgd blijven, en dat is een reden voor ethische en politieke waakzaamheid.

Dames en heren,

Het uiteindelijk doel van het genetisch onderzoek van kanker is een succesvolle behandeling van patiënten. Dit vereist multidisciplinaire, breed opgezette studies, en een nauwe samenwerking tussen klinici en genetici. Het Medisch Genetisch Centrum Zuid-West Nederland is één jaar oud. Dit centrum zorgt voor een efficiënte integratie van de verschillende groepen die in Leiden en Rotterdam fundamenteel onderzoek doen naar het ontstaan van kanker. Het opstarten in Rotterdam van een Werkgroep Oncologie is een ander initiatief van groot belang voor het optimaliseren van de diagnostische en therapeutische toepassingen van fundamenteel onderzoek. Deze werkgroep moet een forum worden waar klinici van de Academische Ziekenhuizen Dijkzigt en Sophia, en van de Daniel den Hoed Kliniek, een dialoog kunnen voeren met onderzoekers

van de medische faculteit en van het Radiobiologisch Instituut REPGO-TNO. De fundamentele voor een vruchtbare samenwerking zijn gelegd, en initiatieven komen op gang, waarbij de cytogenetica van kanker, op het kruispunt tussen kliniek en onderzoek, naar ik hoop en verwacht een stimulerende functie zal hebben.

DANKWOORD

Aan het slot van mijn rede gekomen stel ik het op prijs mijn dank uit te spreken aan het Bestuur van de Stichting Koningin Wilhelmina Fonds en aan allen die mijn benoeming hebben willen bevorderen. Het KWF ben ik zeer erkentelijk voor zijn onafgebroken steun sinds 1977 aan onderzoeksprojecten naar de rol van chromosoomafwijkingen in kanker, en voor de vestiging van deze bijzondere leerstoel.

Waarde Collegae, hematologen, oncologen, kinderartsen, internisten, pathologen, en andere specialisten, Hooggeleerde Abels, Hilvering, Lamberts, en Schröder: ik ben U bijzonder erkentelijk voor de vertrouwde samenwerking gedurende al die jaren. Dankzij Uw medewerking en belangstelling zijn de patiënten en de klinische vraagstelling nooit ver geweest van ons onderzoek.

Hooggeleerde Galjaard en het Bestuur van de Stichting Klinische Genetica, beste Hans: Uw steun bij cytogenetisch onderzoek van leukemie en preleukemie werd steeds met dankbaarheid ontvangen. Eén van drie Nederlanders zal zelf te maken krijgen met kanker, en tot nu toe is vroeg diagnostiek nog steeds de beste therapeutische benadering. Op dit moment wordt één derde van de klinisch relevante cytogenetische analyse vergoed. Ik hoop ook in de toekomst op uw steun te mogen rekenen ook wanneer wij bij de te verwachten uitbreiding van de klinische toepassingen van het cytogenetisch onderzoek van kanker moeten zoeken naar een gezonde financiële basis.

Beste medewerkers en voormalige medewerkers van de vakgroep Celbiologie en Genetica en van de Stichting Klinische Genetica, Hooggeleerde Vos, Galjaard, Benner, Jongkind, Niermeijer, en Sachs: ik dank u zeer voor uw ontvangst, 17 jaar geleden, de stimulerende werksfeer, de

vriendschap, en de gezelligheid. De laatste jaren heeft onze vakgroep veel somatische mutaties, breuken, deleties, en her-rangschikkingen moeten ondergaan, en verleden jaar zelfs een belangrijke fusie in de vorm van het Medisch Genetisch Centrum Zuid-West Nederland. Dit zijn kenmerken van groei en ontwikkeling, evolutie en adaptatie. Ik heb alle vertrouwen in een vruchtbare toekomst van dit hybride Medische Genetisch Centrum.

Hooggeleerde Bootsma, beste Dick: met dankbaarheid denk ik terug aan de dag waarop ik in het Instituut Genetica werd aangenomen. Dankzij je visie en stuurmanschap hebben wij de zeeën der mutaties succesvol kunnen bevaren, aan de wind en voor de wind. Je vriendschap waardeer ik bijzonder.

Beste Bep, en alle medewerkers van de groep tumor cytogenetica: er zijn geen woorden om mijn waardering uit te spreken voor uw doorzettingsvermogen, en voor de zelfstandige, enthousiaste, en verantwoordelijke manier waarop u het chromosoomonderzoek van beenmerg doet. Iedere dag worden de protocols meer gecompliceerd, maar hopelijk ook meer interessant.

Beste ouders en opleiders: met liefde en vertrouwen hebben jullie mij doelen en vooruitzichten aangewezen, maar de weg heb ik zelfstandig moeten belopen.

Geachte studenten en specialisten in opleiding: binnen mijn leeropdracht zal ik altijd trachten U een helder beeld te schetsen van wat wij weten, en van wat er nog te onderzoeken valt. Uw enthousiasme, uw leergierigheid, en uw zorg voor de medemens, want dat is ten slotte de reden waarom U voor een studie geneeskunde heeft gekozen; die zullen de rest moeten doen.

Mijn speciale dank aan allen die mij trouw helpen en steunen in mijn alledaagse taken, thuis met de kinderen, en op het laboratorium: uw bijdrage tot deze dag is niet gering.

Zeer goede vrienden en familie: ik dank u voor uw aanwezigheid en wens nog lang met U gedachten en gevoelens uit te wisselen.

Très chers Frans, Christian, Anne-Françoise, et Bernard:
votre amour occupe dans ma vie la première et la plus grande
place.

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. von Hanseemann, D. (1890). Ueber asymmetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. Virchows Arch.A.Pathol.Anat. 119: 299-326.
2. Boveri, T. (1914). Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Gustav Fischer, Jena.
3. Nowell, PC and Hungerford, DA. (1960). A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 132: 1497.
4. Caspersson, T., Zech L. and Johansson, C. (1970). Differential binding of alkylating fluorochromes in human chromosomes. Exp.Cell.Res. 60: 315-319.
5. Rowley, JD. (1973). A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature 243: 290-291.
6. Grosveld, G., De Klein, A., Hermans, A., Hoefsloot, L., Von Lindern, M., Heisterkamp, N., Groffen, J. and Bootsma, D. (1987). The role of the Ph-chromosome in chronic myelocytic leukemia. in Human Genetics, F. Vogel & K. Sperling eds., Springer-verlag Berlin-Heidelberg pp. 428-434.
7. Knudson, AG. (1985). Hereditary cancer, oncogenes and anti-oncogenes. Cancer Res. 45: 1437-1443.
8. Friend SH., Bernards R., Rogelj, S., Weinberg RA, Rapaport JM., Albert DM, Dryja TP. (1986). A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. Nature 323: 643-646.
9. Mitelman, F. (1988). Catalogue of chromosome aberrations in cancer. 3rd Edit. A.R. Liss (New York).
10. Human Gene Mapping 10, New Haven Conference (1989). Cytogenet.Cell Genet. 51: 533-562.
11. Yunis, JJ. (1983). The chromosomal basis of human neoplasia. Science 221: 227-236.
12. Fifth International Workshop on Chromosomes in Leukemia-Lymphoma, Japan 1984 (1987). Blood 70: 1554-1564.
13. Sixth International Workshop on Chromosomes in Leukemia, London 1987 (1989). Cancer Genet.Cytogenet. 40: 141-230.
14. Bennett JM., Catovsky D., Daniel MT., Flandrin, G., Galton DAG, Gralnick HR., Sultan, C. (1985). Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. Ann.Intern.Med. 103: 626-629.

15. Teyssier JR. (1989). The chromosomal analysis of human solid tumors. *Cancer Genet.Cytogenet.* 37: 103-125.
16. Pinkel, D., Straume T., Gary JW. (1986). Cytogenetic analysis using quantitative, high-sensitivity fluorescence hybridization. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 83: 2934-2938.
17. McKusick VA. (1989). Mapping and sequencing the human genome. *New Engl.J.Med.* 320: 910-915.