

De tumor als evolutieproces

Kanker wordt veroorzaakt door mutaties in bepaalde genen. Om alle eigenschappen te ontwikkelen die een gewone cel tot een kankercel maken, zijn ongeveer zeven mutaties nodig. Dit lijkt op een evolutieproces, waarbij ook een reeks mutaties leidt tot een verandering van eigenschappen, en soms tot een nieuwe soort.

Maar een tumor zien we als een negatief resultaat van mutaties, dat te wijten is aan falende bescherming of aan een overdaad aan kankerverwekkende invloeden. Evolutie van een populatie kan juist leiden tot een verbetering in de zin van een betere aanpassing aan de omgeving.

Toch hebben deze twee processen meer gemeen dan het lijkt, en kan de vergelijking van het ontstaan van een tumor met een evolutieproces tot andere inzichten leiden in beide processen. In het huidige kankeronderzoek wordt deze vergelijking daadwerkelijk gemaakt door wetenschappers. Zij beschrijven het ontstaan van een tumor als een evolutieproces, zie onderstaand citaat:

“Analogous to Darwinian evolution occurring in the origins of species, cancer development is based on two constituent processes, the continuous acquisition of heritable genetic variation in individual cells by more-or-less random mutation and natural selection acting on the resultant phenotypic diversity.”

Michael R. Stratton, Peter J. Campbell & P. Andrew Futreal. The cancer genome. Nature reviews volume 458/9 April 2009

<i>acquisition</i>	<i>verwerven, verzamelen</i>
<i>analogous to</i>	<i>vergelijkbaar met</i>
<i>constituent processes</i>	<i>deelprocessen</i>
<i>continuous</i>	<i>voortdurende</i>
<i>heritable</i>	<i>erfelijk</i>
<i>occurring</i>	<i>voorkomend</i>
<i>random</i>	<i>willekeurig</i>
<i>resultant</i>	<i>daardoor veroorzaakte</i>

Vraag 1

Welke processen, die ook in evolutie een hoofdrol spelen, zorgen voor het ontstaan van een tumor?

.....

.....

Een loterij met heel veel heel kleine kansen

Het ontstaan van kanker hangt dus af van een ophoping van mutaties. Komt dat weinig voor of juist veel? Dat hangt ervan af of je ernaar kijkt op het niveau van een nucleotide, van de cel of van het organisme.

De kans op een mutatie in een bepaalde nucleotide is heel klein, doordat het replicatiemechanisme erg precies is:

- De kans dat DNA-polymerase tijdens het kopiëren van het DNA een foute baseparing maakt is 1:10.000.
- Het DNA-polymerase heeft een mechanisme waardoor gemaakte foutjes worden hersteld, nog tijdens de replicatie. Dit wordt *proofreading* genoemd. Hierdoor wordt de kans op een foutje nog 1000x verkleind.
- Verder zijn in de cel DNA-reparatiemechanismen actief die van de fouten die dan nog over zijn 99% eruit halen.

Per celdeling zal daardoor maar 1 op de miljard nucleotiden fout gekopieerd worden. Op *nucleotideniveau* zijn mutaties dus zeldzaam. Ter vergelijking: één miljard letters komt overeen met duizenden dikke boeken!

Het genoom van een cel bevat zo'n 3.000.000.000 (3×10^9) baseparen. Dat betekent dus dat gemiddeld per celdeling 3 nucleotiden fout gekopieerd worden. Op *celniveau* is een mutatie dus een normaal verschijnsel. Bijna elke cel zal na celdeling mutaties erbij gekregen hebben.

Het menselijk lichaam heeft ongeveer 100.000.000.000.000 (1×10^{14}) cellen. Daarvan deelt natuurlijk maar een klein deel. Maar zelfs als maar 1 miljoenste deel van de cellen zich deelt, dus 1×10^8 cellen, dan zullen er ($3 \times 10^8 =$) 300.000.000 mutaties bij gekomen zijn na afloop van deze delingen. Op *organismeniveau* is een mutatie dus een heel veel voorkomend verschijnsel.

Vraag 2

Mutaties komen dus vaak voor, maar toch zal het overgrote deel van deze mutaties geen gevolgen hebben voor het organisme.

Noem een aantal factoren waardoor een mutatie op een willekeurige plaats in het genoom bijna nooit zal leiden tot een anders functionerende cel.

.....

.....

Vraag 3

Stel dat door een mutatie het perfecte DNA-reparatiemechanisme ontstaat wat voor 100% alle fouten eruit haalt. Bedenk of een organisme dat dit gen draagt hier voordeel of nadeel van zou hebben tijdens het leven.

.....

.....

Bedenk ook of dit goed zou zijn voor het overleven van de soort op langere termijn.

.....

.....

Heel zelden zal een cel ontstaan waarbij een eiwit anders functioneert zonder dat de cel doodgaat. Het is nog zeldzamer dat zo'n anders functionerend eiwit ertoe zal leiden dat de cel zich vaker gaat delen dan de buurcellen. Wanneer dit toch gebeurt, kun je deze situatie vergelijken met een organisme dat een voordelige mutatie heeft verworven en daardoor meer nakomelingen krijgt (in het geval van de tumor zijn de nakomelingen cellen).

Het vaker delen van cellen kan leiden tot een kleine ophoping van cellen. Dat kan het eerste stadium van een tumor zijn, maar dat zo'n ophoping werkelijk tot een tumor leidt is heel onwaarschijnlijk. Dat komt doordat er allerlei obstakels liggen op de weg van een kleine ophoping cellen naar een tumor:

- De ophoping van cellen zal aangevallen worden door het immuunsysteem.
- Als de ophoping van cellen groeit, ontstaat een tekort aan zuurstof en voedingsstoffen wat verdere groei tegengaat.

Om vanuit die ophoping cellen een tumor te laten ontstaan, moeten dus meerdere mutaties bij elkaar komen om elk van deze obstakels te omzeilen.

Vraag 4

In een evolutieproces dat in een populatie organismen plaatsvindt, kunnen door geslachtelijke voortplanting meerdere mutaties in hetzelfde organisme terechtkomen. Is dit mechanisme ook denkbaar bij een tumor? Wat betekent dit voor de kans op het ontstaan van een tumor?

.....

.....

Het sneeuwbal effect

Een al gemuteerde cel moet dus steeds verder muteren om een tumorcel te worden. En ook deze mutaties hebben weer een heel kleine kans van slagen. De kans op het ontstaan van een tumor lijkt dus miniem!

Zowel bij het ontstaan van een tumor als in de evolutie van een organisme is er een opstapeling van mutaties nodig: één mutatie is niet voldoende. Dit moeten mutaties zijn die een voordeel opleveren voor de cel of het organisme. In beide gevallen is de kans op gunstige mutaties extreem laag.

Vraag 5

Waarom is er in de evolutie van een organisme een opstapeling van mutaties nodig?

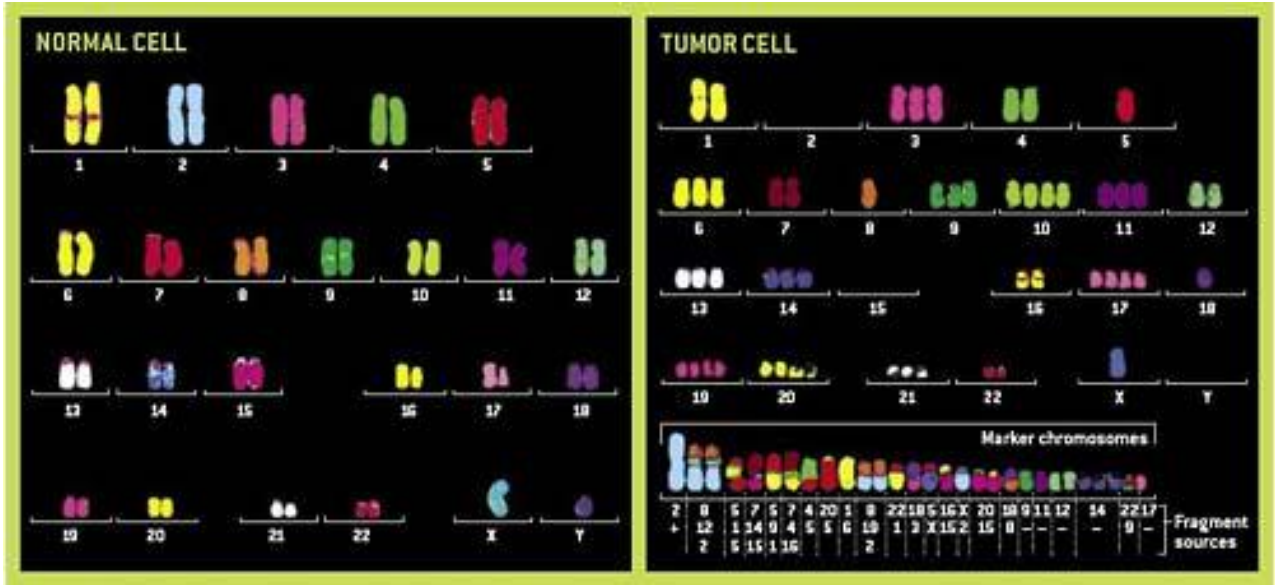
.....

.....

In het geval van het ontstaan van een tumor zijn er over het algemeen zeven mutaties nodig. De kans dat deze zeven mutaties in de juiste volgorde in één cel terecht komen, is eigenlijk zo klein dat we honderden jaren oud zouden moeten worden om een tumor te ontwikkelen. Er zijn echter een aantal factoren die de kans op ophoping van mutaties in een cel kunnen verhogen. We weten dat externe factoren zoals tabaksteer en ultraviolette straling het aantal mutaties sterk kunnen verhogen. Maar daarnaast zijn er interne factoren die een *sneeuwbal* effect teweeg kunnen brengen.

We bespreken twee mutaties die zo'n sneeuwbal effect opleveren:

- We zagen eerder in deze les dat een groot deel van de mutaties die ontstaan worden gecorrigeerd. Een mutatie die één van die *DNA-reparatiemechanismen* beschadigt, zal het aantal mutaties dat daarna in de cel optreedt sterk verhogen.
- Een mutatie die de *verdeling van de chromosomen* tijdens de mitose verstoort, zal bijna altijd leiden tot de dood van de cel. In enkele gevallen echter zal een cel dit overleven en blijft dan bestaan als een genetisch instabiele cel, waarin allerlei nieuwe combinaties van chromosomen worden gemaakt. Afbeelding 1 laat zien tot welke extreme karyotypes dit kan leiden. Door deze genetische instabiliteit neemt het aantal mutaties ook weer sterk toe. Een mutatie kan dan ook inhouden dat nieuwe *combinaties* ontstaan van genen en gebieden die de genexpressie reguleren. Ook kunnen er bepaalde genen ontbreken in een cel of zijn er in die cel juist meer kopieën aanwezig van een gen, doordat er meer of minder dan twee exemplaren van elk chromosoom aanwezig zijn.



Abbeelding 1. Links een karyotype van een normale cel, rechts van een tumorcel.

Vraag 6

Heb je bij evolutie ook een sneeuwbaaleffect nodig dat het aantal mutaties in een cel sterk verhoogt? Leg uit.

.....

.....

Evolutie van organismen en het ontstaan van tumoren lijkt doelgericht. Dat wordt veroorzaakt door alle ‘mislukkingen’ die niet te zien zijn. Alleen organismen en cellen met voordelige mutaties zullen uiteindelijk succesvol zijn.

Mutaties in een bepaalde volgorde

De kans op één mutatie die een voordeel heeft (of in ieder geval *geen* nadeel) voor de cel is al heel miniem. Voor het ontstaan van een tumor zijn zeven mutaties nodig. Om de kans op het ontstaan van een tumor te berekenen, moeten we dus naar de kans kijken dat in één cel achter elkaar zeven maal een mutatie optreedt die een stap op weg naar kanker inhoudt. Dat is dus een minieme kans tot de macht zeven (of de kans dat je zeven keer achter elkaar 1 gooit met een dobbelsteen met een miljoen vlakken).

Daar komt nog iets bij wat de kans op het ontstaan van een tumor verder verkleint: die mutaties moeten in de *juiste volgorde* optreden, zodat elke mutatie voordeel oplevert voor het stadium waarin de cel dan is. Bijvoorbeeld: een mutatie die uitzaaiing veroorzaakt moet wel één van die zeven mutaties zijn, maar het biedt de cel geen voordeel als dit de *eerste* mutatie is. Een cel die kan uitzaaien maar zich niet deelt, zal (nog) geen voordeel hebben ten opzichte van zijn buurcellen.

Vraag 7

Verklaar waardoor in landen waar de gemiddelde levensduur lager is doorgaans relatief minder kanker voorkomt.

.....

.....

Vraag 8

Moeten de mutaties ook in een bepaalde volgorde plaatsvinden voor de evolutie van een organisme?

.....

.....

Survival of the fittest

We hebben gezien dat voor evolutie en kanker beide geldt dat een mutatie voordelig is voor het organisme of de cel als deze leidt tot een groter aandeel in de nakomelingen.

Bij de evolutie van een organisme kan dit veroorzaakt worden door:

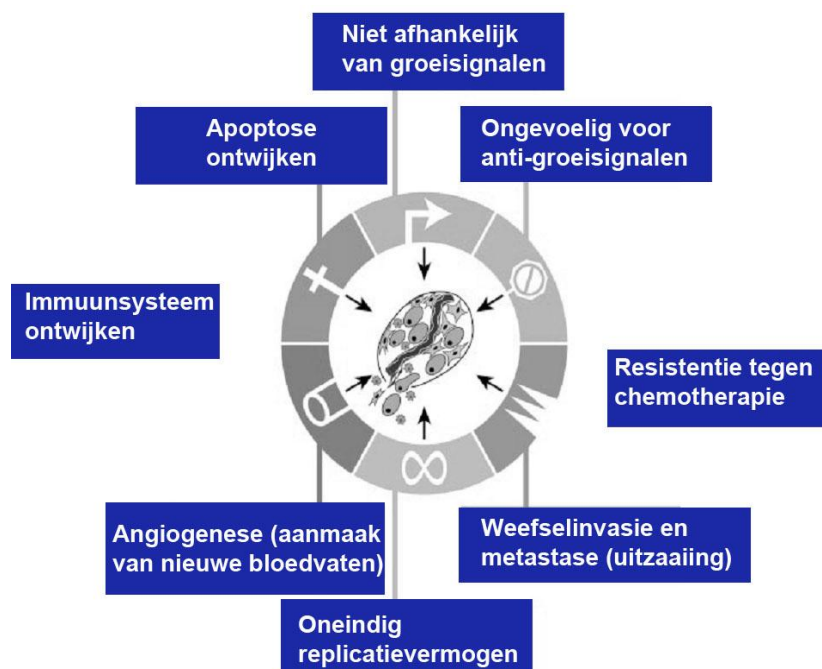
- Het *beter overleven* van de gemuteerde variant, bijvoorbeeld door beter te kunnen ontsnappen aan predatoren.
- Een *groter aantal nakomelingen*, bijvoorbeeld bij dieren door meer voedsel voor de jongen te kunnen bemachtigen of bij planten door zaden te produceren die beter verspreiden.
- Het *effectiever* zijn dan de soortgenoten in het gebruik van de omgeving, bijvoorbeeld door sneller te groeien.

Survival en fitness	Evolutie van organismen
Beter overleven individu	Bijvoorbeeld vermijden van predatie (dieren met betere schutkleur, planten die vraat beter kunnen overleven)
Relatief grotere reproductie	Bijvoorbeeld snellere voortplanting (dieren en planten die meerdere malen per jaar nakomelingen krijgen)
Effectiever in concurrentie dan soortgenoten	Bijvoorbeeld effectiever in voedsel verkrijgen (dieren met effectievere spijsvertering, planten met snellere wortelvorming)

Bij het ontstaan van een tumor wordt het grotere aantal nakomelingen (cellen) veroorzaakt door acht 'supereigenschappen'.

Supereigenschappen van een tumor

Welke eigenschappen verwerft een cel als deze uiteindelijk uitgroeit tot een kwaadaardige tumor? Een aantal daarvan zijn we al tegengekomen, zoals het immuunsysteem ontwijken. In afbeelding 2 zie je een schema van de 'supereigenschappen' van een kankercel, die de cel heeft verzameld via opeenvolgende mutaties.



Afbeelding 2. De supereigenschappen van een tumorcel.

Vraag 9

P53, Her2 en CDH1 zijn voorbeelden van genen die kunnen zorgen voor een supereigenschap van een tumorcel wanneer ze gemuteerd zijn. p53 is betrokken bij het aanzetten van het celdood proces (apoptose) bij cellen die mutaties in hun DNA hebben. Her2 codeert voor een groeireceptor. CDH1 codeert voor een hechtingseiwit, dat ervoor zorgt dat cellen stevig aan elkaar verankerd zijn. *Koppel elk van deze genen aan één van de supereigenschappen van een tumorcel.*

p53:

Her2:

CDH1:

Vraag 10

Hoe zorgen de supereigenschappen van een tumor voor meer nakomelingen? Plaats de acht supereigenschappen in één van onderstaande hokjes onder 'Evolutie van een tumor'.

Survival en fitness	Evolutie van organismen	Evolutie van een tumor
Beter overleven individu	Bijvoorbeeld vermijden van predatie (dieren met betere schutkleur, planten die vraat beter kunnen overleven)	
Relatief grotere reproductie	Bijvoorbeeld snellere voortplanting (dieren en planten die meerdere malen per jaar nakomelingen krijgen)	
Effectiever in concurrentie dan soortgenoten	Bijvoorbeeld effectiever in voedsel verkrijgen (dieren met effectievere spijsvertering, planten met snellere wortelvorming)	

Gelijk is niet hetzelfde

In de meeste gevallen lijken organismen op elkaar doordat ze verwant zijn en grotendeels dezelfde evolutionaire geschiedenis hebben gehad. Maar soms lijken niet verwante organismen ook op elkaar. Zo is in de evolutie van walvisachtigen vanuit landdieren eenzelfde gestroomlijnde bouw geëvolueerd als in vissen, en is een oog met lens en netvlies bij zowel gewervelde dieren als inktvissen onafhankelijk ontstaan. Dit verschijnsel noemen we *convergentie*.

Bij twee kankerpatiënten is elke tumor het product van een afzonderlijke reeks mutaties. Er zijn dus geen twee tumoren met dezelfde mutaties! Dat ze veel eigenschappen gemeen hebben, betekent wel dat de selectiedruk op dezelfde factoren heeft gewerkt.

Vraag 11

Is het gegeven dat bij kankerpatiënten vaak het gen voor p53 gemuteerd is, te verklaren uit gelijke afstamming of vanuit convergentie?

.....

.....

Evolutie van organismen en tumoren

Vraag 12

Waarin komen de evolutie van organismen en de ontwikkeling van tumoren nu wel en niet overeen? Vul in het onderstaande schema per basisprincipe uit de evolutie de verschillen en overeenkomsten in onder 'Evolutie van een tumor'.

Basisprincipes evolutie	Evolutie van organismen	Evolutie van een tumor
Variatie binnen de populatie	Een populatie organismen vertoont genetische variatie	
Overcapaciteit en constantie	Organismen produceren een overmaat aan nakomelingen, de populatiegrootte blijft echter meestal gelijk	
Struggle for life	Individuele concurreren met elkaar om voedsel, partners, ruimte etc	
Survival of the fittest	Organismen met eigenschappen die een betere concurrentiepositie opleveren, zullen meer nakomelingen krijgen	
Natuurlijke selectie	De 'fittest' organismen krijgen de overhand	