

Tumorcellen als survivors

Het is even wennen: praten over een tumor als een succesvol geëvolueerde populatie van cellen. Toch zijn de processen die leiden tot een tumor beter te begrijpen als we er vanuit een evolutieperspectief naar kijken. Kankeronderzoekers doen dat al langer, zoals blijkt uit het citaat waarmee het artikel opent. Ook leerlingen kunnen er baat bij hebben om evolutie en kanker aan elkaar te koppelen. Het levert een dieper inzicht op in beide processen, en om die reden is over deze vergelijking lesmateriaal ontwikkeld.

■ **Dirk Jan Boerwinkel** / Freudenthal Instituut
Carin Crujisen / Cancer Genomics Centre

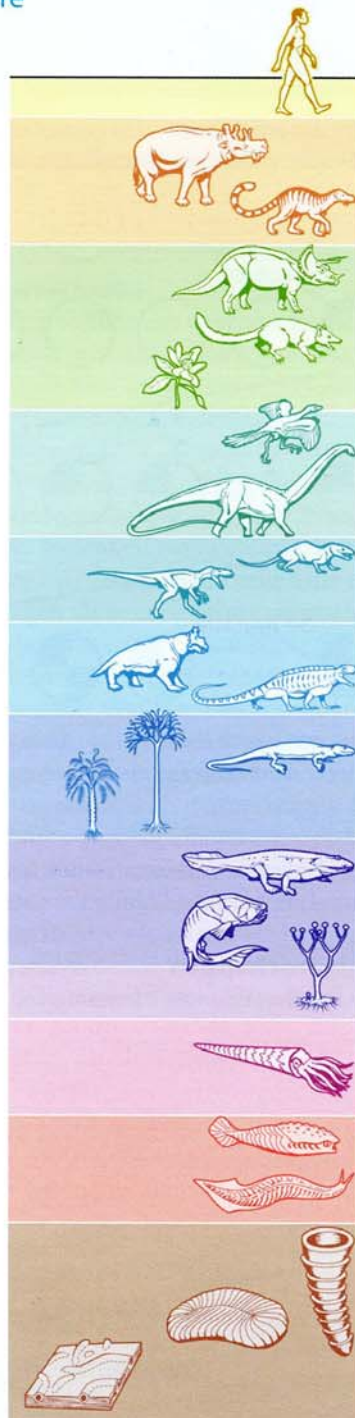
“Analogous to Darwinian evolution occurring in The Origin of Species, cancer development is based on two constituent processes, the continuous acquisition of heritable genetic variation in individual cells by more-or-less random mutation and natural selection acting on the resultant phenotypic diversity.”

Schijnbaar doelgericht

De kans dat een mutatie tot een beter functionerend organisme leidt, lijkt verwaarloosbaar klein. Maar die ene mutatie die net wel iets meer voordeel oplevert is de enige die we later terugzien. Alle andere mutaties verdwijnen uit het zicht, en dat maakt dat evolutie in terugblik vaak een doelgericht proces lijkt. Een vergelijkbaar principe geldt ook op celniveau bij het ontstaan van tumoren. In het lichaam treden voortdurend mutaties op in genen, waarvan een klein deel ervoor zorgt dat de cel zich afwijkend gaat gedragen. Het lichaam weet doorgaans afwijkende cellen goed uit te schakelen, als de mutatie er zelf al niet voor zorgt dat de cel doodgaat of zich niet meer kan delen. Dat betekent dat voor het ontstaan van een tumor een combinatie van heel specifieke mutaties opgetreden moet zijn. Dat blijken er 5 à 7 te zijn. Voor elk van deze mutaties geldt dat dit uitermate onwaarschijnlijke gebeurtenissen zijn, en dat tegelijkertijd miljoenen andere mutaties hebben plaatsgevonden die niet tot een beginnende tumor hebben geleid. Alle andere gemuteerde cellen verdwijnen weer uit het zicht, en het enige wat je ziet, zijn de dochtercellen van de beginnende tumorcel.

De tumor als populatie van cellen

Ook het ontstaan van een tumor lijkt daardoor in terugblik op een gepland pro-



Afbeeldingen van evolutiereeksen versterken vaak het beeld van een doelgericht proces.

ces, waarbij op het juiste moment de juiste mutatie is opgetreden. Een tumor is echter te beschouwen als een populatie cellen waarin door mutaties genetische verschillen ontstaan waar natuurlijke selectie op inwerkt. Een tumor bestaat dan ook uit een heterogene populatie cellen en ook uitzaaiingen verschillen genetisch gezien van de primaire tumorcellen.

Een organisme is succesvoller dan zijn concurrenten als het meer nakomelingen krijgt. Daaraan kan bijdragen dat het betere overlevingskansen heeft, vaker reproduceert en efficiënter gebruik maakt van de omgeving dan de concurrenten. Een ontsprende cel vertoont processen die hiermee te vergelijken zijn. In een populatie tumorcellen zullen die cellen de overhand krijgen die ‘predatie’ van het afweersysteem overleven, meer dochtercellen krijgen door ongeremde deling en agressiever zijn ten opzichte van omliggende weefsels.

Een loterij met heel veel kleine kansen

Het DNA-replicatiemechanisme is erg precies. Per celdeling zal maar 1 op de miljard nucleotiden fout gekopieerd worden. Op *nucleotideniveau* zijn mutaties dus heel zeldzaam.

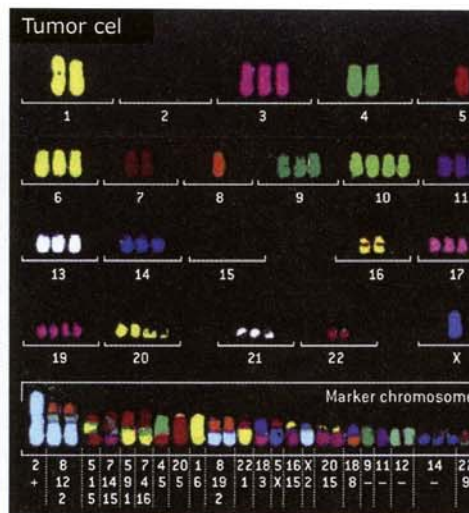
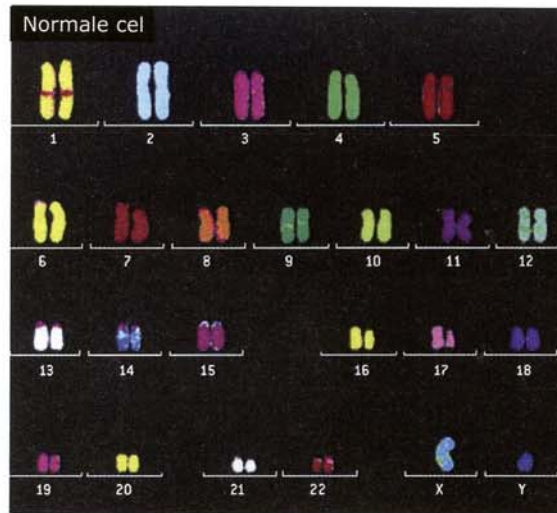
Op het genoom liggen zo'n 3×10^9 basenparen. Per celdeling zullen dus gemiddeld 3 nucleotiden fout gekopieerd worden. Op *celniveau* is een mutatie dus een normaal verschijnsel.

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

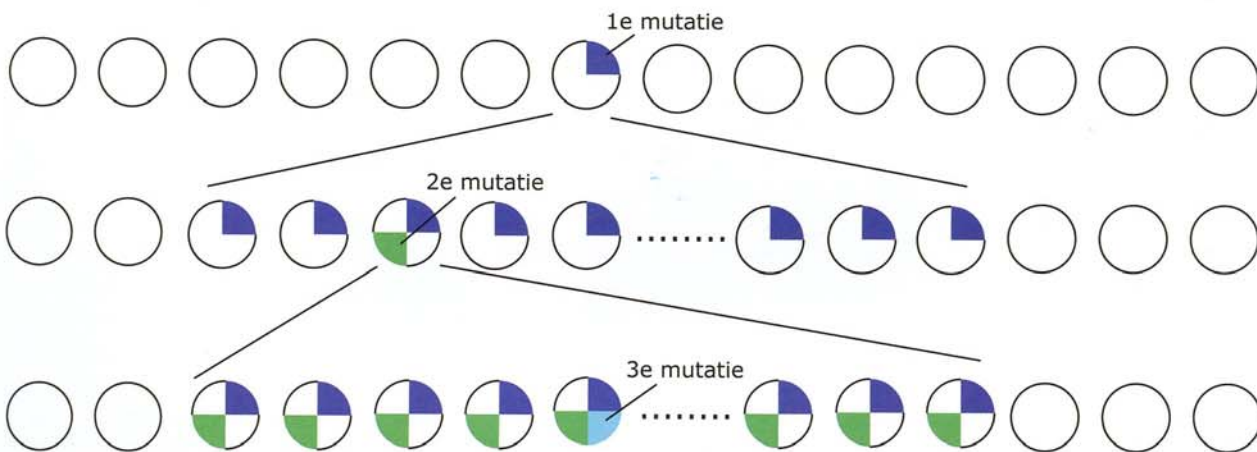
Mutaties in volgorde

Een andere overeenkomst met een evolutieproces is dat in het ontstaansproces van een tumor mutaties in een bepaalde *volgorde* moeten verschijnen om 'gunstig' te zijn. In een beginnende tumorcel heeft een mutatie die leidt tot uitzaaiing geen voordelig effect als de cel niet eerst een mutatie heeft verworven die ongeremde celdeling mogelijk maakt.

Er is ook een belangrijk verschil tussen evolutie en het ontstaan van een tumor. Bij organismen kunnen via geslachtelijke voortplanting allerlei combinaties van mutaties in een nakomeling terechtkomen en zo het evolutieproces bevorderen. Mutaties in een beginnende tumor kunnen slechts dan succesvol ophopen als zij achtereenvolgens in dezelfde cel plaatsvinden.



Karyotype van een normale cel en een kanker cel. In een kanker cel kunnen chromosomen verdubbeld zijn, onderdelen missen en/of bestaan uit combinaties van meerdere chromosomen.



Een mutatie die optreedt in één cel, wordt door celdeling doorgegeven aan de dochtercellen. Als in één van deze dochtercellen vervolgens weer een nieuwe mutatie optreedt, kan ook deze mutatie weer worden doorgegeven aan een groot aantal dochtercellen.

Mutaties die mutaties veroorzaken

Het ophopen van specifieke mutaties in een bepaalde volgorde is zo onwaarschijnlijk dat de kans op tumoren verwaarloosbaar klein lijkt. Dat kanker toch een veel voorkomend verschijnsel is, komt doordat in tumorcellen mutaties verzameld zijn die het ontstaan van nieuwe mutaties vergemakkelijken, bijvoorbeeld een mutatie in genen betrokken bij DNA-reparatie. Daarnaast bevatten tumoren vaak mutaties die de normale chromosoomverdeling verstoren. Karyotypen van cellen met deze mutaties zien er zo afwijkend uit dat het onmogelijk lijkt dat zo'n cel in leven blijft en zich kan delen. Toch zie je juist dit patroon vaak bij kankercellen.

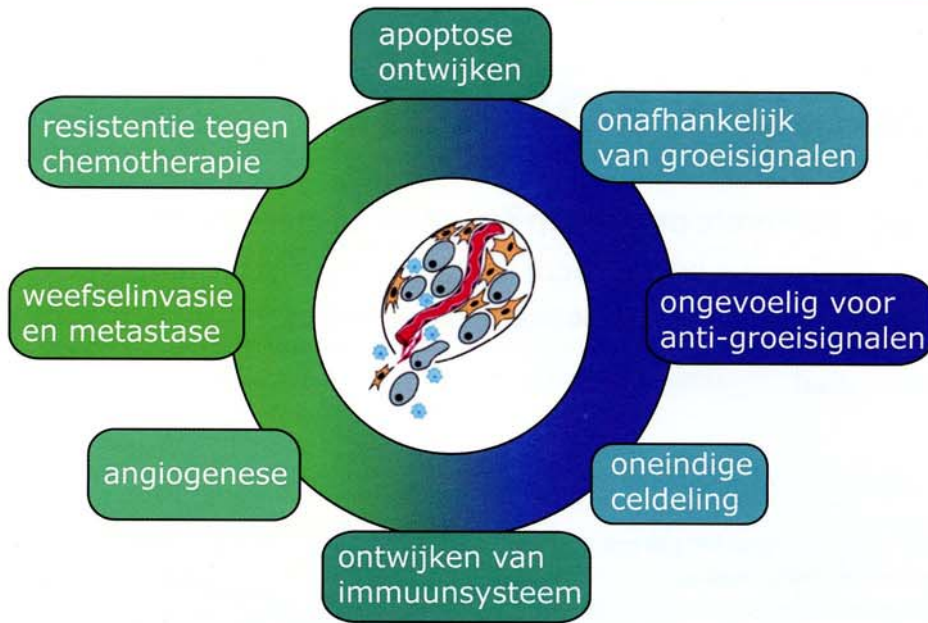
Doordat chromosomen breken en fuseren krijg je nieuwe combinaties die heel soms de cel een voordeel bieden.

Supereigenschappen

Diverse kenmerken van kankercellen zijn nu genoemd, die alle veroorzaakt worden door gemuteerde genen die de regulerende invloed in de cel zelf en van zijn omgeving omzeilen: ongeremde deling, falende DNA-reparatie, genetische instabiliteit en

het uitschakelen van apoptose. Nog een ander type mutatie is nodig als de tumor groter wordt en nieuwe bloedvaten nodig heeft voor de toevoer en afvoer van stoffen (angiogenese). In grotere tumoren is een mutatie opgetreden die het aanmaken van bloedvaten stimuleert. Al met al zijn een achttal supereigenschappen van een kankercel te formuleren. Deze beschrijven de mutaties die stap voor stap opgehoopt zijn in elke (kwaadaardige) tumor.

De processen die leiden tot een tumor zijn beter te begrijpen als we er vanuit een evolutieperspectief naar kijken



De supereigenschappen van tumoren, aangepast naar². Met de klok mee is ruwweg de volgorde waarin mutaties in een tumor moeten optreden.

Convergentie

Twee tumoren die onafhankelijk van elkaar zijn ontstaan hebben dus veel eigenschappen gemeen, maar zijn via verschillende routes tot die eigenschappen gekomen. In feite kun je zeggen dat er sprake is van convergentie. De gelijkheid komt niet door afstamming, maar door soortgelijke omgevingsfactoren die selecteren voor soortgelijke eigenschappen, net zoals buidelduizen op muizen lijken zonder verwant te zijn. Geen twee tumoren hebben precies dezelfde mutaties.

Resistentie tegen medicijnen

Vanuit evolutieperspectief is ook het ontstaan van resistentie tegen medicijnen te verklaren. Een tumor bestaat per definitie uit cellen die in snel tempo muteren. Daarbij zullen ook cellen ontstaan die minder gevoelig zijn voor medicijnen, bijvoorbeeld doordat ze chemotherapeutica sneller naar buiten pompen. Doorgaans kost zo'n verandering in activiteit de cel extra energie, en als er geen medicijnen worden toegediend heeft zo'n mutatie alleen nadeel. Bij langdurige toediening van medicijnen in hoge doses wordt de kans steeds groter dat cellen met deze eigenschap wel de overhand krijgen³.

Leservaringen

De vergelijking van het ontstaan van tumoren met een evolutieproces laat enerzijds zien dat kanker een ziekte is die telkens opnieuw ontstaat via een onwaarschijnlijk lijkende ophoping van mutaties in een bepaalde volgorde. Anderzijds laat deze vergelijking leerlingen dieper nadenken over evolutie. Is een tumor nu een populatie cellen die zich gedragen als eencellige organismen? Mag je spreken van natuurlijke selectie als het om onderdelen van een organisme gaat? Wat is het milieu waaraan de tumorcel zich moet aanpassen en waarmee concurreert een tumorcel dan? Als een van de activiteiten krijgen de leerlingen aan het eind van de les de opdracht om onderstaand vergelijkings-schema in te vullen. Hierbij is de derde kolom in eerste instantie leeg, en de opdracht is om de 'supereigenschappen van de tumorcel' (afbeelding hierboven)

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)	<ul style="list-style-type: none"> • Resistentie tegen chemotherapie • Angiogenese • Immuunsysteem ontwijken • Apoptose ontwijken
Relatief grotere reproductie	Bijvoorbeeld snellere voortplanting (dieren en planten die meerdere malen per jaar nakomelingen krijgen)	<ul style="list-style-type: none"> • Niet afhankelijk van groeisignalen • Ongevoelig voor anti-groeisignalen • Oneindig replicatievermogen
Effectiever in concurrentie Soortgenoten	Bijvoorbeeld effectiever in voedsel verkrijgen (dieren met effectievere spijsvertering, planten met snellere wortelvorming)	<ul style="list-style-type: none"> • Weefselinvasie en metastase • Angiogenese

De supereigenschappen geplaatst in evolutiecontext.

onder te brengen in dit schema. Leerlingen in 6 vwo blijken goed in staat en bereid om over deze vergelijking na te denken. Soms hebben leerlingen hierbij moeite met het 'andersom denken'. Het gaat er in dit perspectief om hoe de tumor overleeft, niet hoe een patiënt de tumor overleeft. Begrip voor wat 'gunstig' is voor de tumorontwikkeling helpt echter bij het ontwikkelen van nieuwe strategieën om tumoren aan te pakken⁴.

Het lesmateriaal *De tumor als evolutieproces* is te downloaden van de website www.reizendednalabs.nl. Meer informatie over kanker voor leerlingen in de bovenbouw havo/vwo is te vinden op: <http://www.allesoverdna.nl/mens/kanker/>.

➡ **Dirk Jan Boerwinkel** werkt op het Freudenthal Instituut aan de ontwikkeling van nieuw lesmateriaal over genomics.

E-mail: D.J.Boerwinkel@uu.nl.

➡ **Carin Cruijssen** is coördinator van het Reizende DNA-lab Lees de taal van de tumor en is betrokken bij de ontwikkeling van nieuw lesmateriaal aansluitend bij dit lab.

E-mail: C.Cruijssen@umcutrecht.nl.

Beide projecten zijn onderdeel van het programma van het Centre for Society and Genomics i.s.m. het Cancer Genomics Centre, en gefinancierd door het Netherlands Genomics Initiative/NWO.

Noten

1. Stratton, M.R., Campbell, P.J. & Futreal, P.A. (2009). The cancer genome. Review. *Nature*, 458, 719-724.
2. Hanahan, D. & Weinberg, R.A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
3. Gatenby, R.A. (2009). A change of strategy in the war on cancer. *Nature*, 459, 508-509.
4. Gluckman, P., Beedle, A. & Hanson, M. (2009). *Principles of Evolutionary Medicine*. Oxford: Oxford University Press.