

WERELDWIJD ONDERZOEK NAAR RISICO-SNP'S

65 nieuwe genetische factoren ontdekt voor familiair mammacarcinoom

Een internationale groep van 550 onderzoekers en artsen heeft 65 nieuwe genetische factoren ontdekt die een rol spelen bij erfelijke vormen van mammacarcinoom. Afgelopen oktober publiceerden ze hierover in *Nature*. Een van de betrokken Nederlandse onderzoekers, klinisch moleculair geneticus dr. Rob van der Luijt van het UMC Utrecht, gaat in op de betekenis van deze ontdekking voor patiënten.

Circa 5 tot 10 procent van de gevallen van mammacarcinoom wordt veroorzaakt door erfelijke aanleg. Helaas is lang niet altijd aanwijsbaar door welke genen dit komt. 'Van alle families voor wie wij diagnostisch onderzoek doen, kunnen we bij hooguit 10 procent bewijs vinden voor een erfelijke aanleg', vertelt Van der Luijt. 'Bij de rest van de families zijn er wel sterke aanwijzingen voor een erfelijke vorm van mammacarcinoom, bijvoorbeeld vanwege meerdere gevallen van mammacarcinoom in de familie, dubbelzijdig mammacarcinoom of mammacarcinoom op jonge leeftijd (jonger dan 40 jaar), maar zolang we niet weten wat die erfelijke factoren zijn die daaraan te grondslag liggen, kunnen we voor deze families niets betekenen. Dat probleem is voor mij altijd de drijfveer geweest voor mijn onderzoek.'

Mammacarcinoomgenen

De meest bekende veroorzakers van de erfelijke vorm van mammacarcinoom zijn mutaties in de genen BRCA1 en BRCA2. Vrouwen die drager zijn van een mutatie in een van deze genen hebben 60 tot 80 procent kans op het krijgen van mammacarcinoom en eveneens een sterk verhoogd risico op ovariumcarcinoom. Mannen die drager zijn hebben een licht verhoogde kans op borstkanker (7%) en in geval van BRCA2 een hoger risico op prostaatkanker (15%).

'Toen deze genen in 1994 en 1995 werden ontdekt, dachten we echt dat dit de doorbraak van de eeuw was. Later kwamen we erachter dat deze genen maar verantwoordelijk zijn voor een relatief klein deel van familiair mammacarcinoom ($\pm 15\%$)', zegt Van der Luijt. De afgelopen jaren is veel geïnvesteerd in onderzoek naar mammacarcinoomgenen. 'Naast BRCA1 en BRCA2 zijn er nog enkele andere genen ontdekt die een rol spelen, al is hun effect wel minder groot. Een voorbeeld is een specifieke mutatie in het CHEK2-gen; die stellen we in Nederland regelmatig bij patiënten vast (5% van alle patiënten met mammacarcinoom). Deze mutatie in CHEK2 geeft in bepaalde families een 2,5 keer zo hoog risico op mammacarcinoom. Alles bij elkaar kunnen we met deze genen 45 procent van het familiair mammacarcinoom verklaren.'

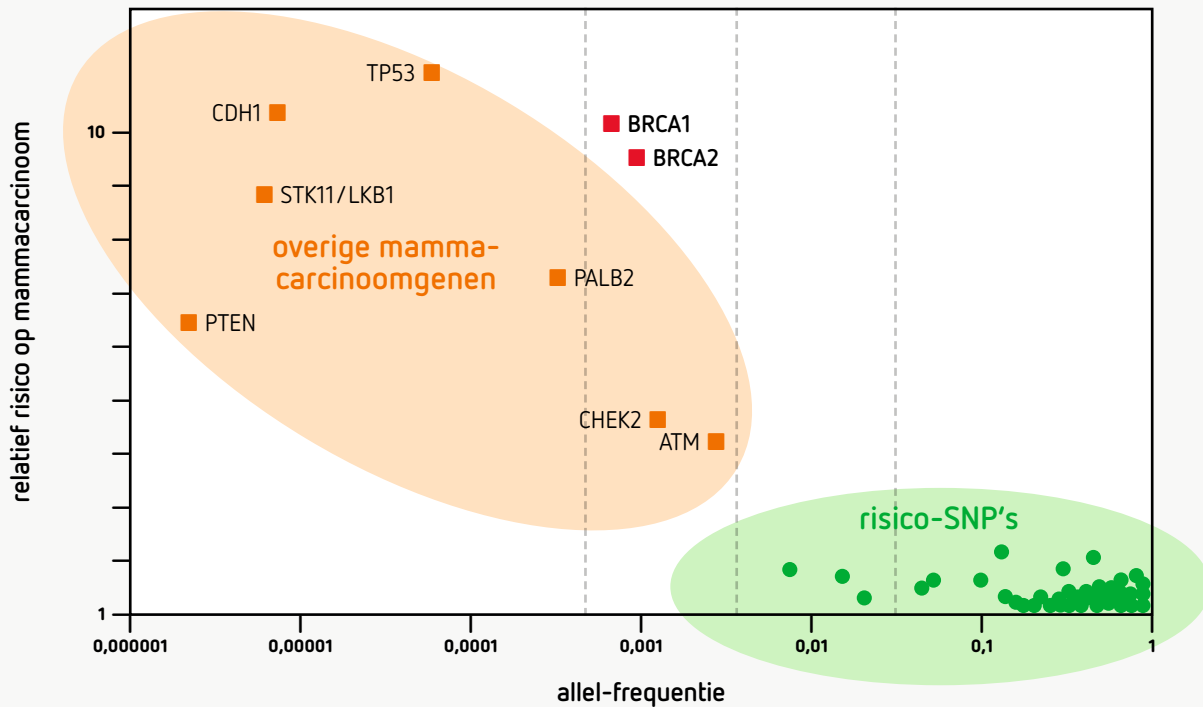
Risico-SNP's

De grote vraag is hoe de andere 55 procent van het erfelijke mammacarcinoom valt te verklaren. Alle mogelijke betrokken genen waren al gecheckt. Maar er was nog een andere mogelijkheid: risico-SNP's. Single Nucleotide Polymorphisms (SNP's) zijn variaties in het DNA, waarbij het genoom op één enkel punt verschilt. Dat kan binnen genen zijn, maar ook in het omringende DNA. Van der Luijt: 'Dergelijke variaties komen vrij vaak voor, sommige zelfs bij de helft van de mensen. Hun individuele risico is maar heel klein, maar een groot aantal →



Dr. R.B. van der Luijt is sinds 1996 werkzaam als laboratoriumspecialist klinische genetica in het UMC Utrecht. Naast zijn betrokkenheid bij zowel diagnostisch als wetenschappelijk onderzoek houdt hij zich bezig met geneticaonderwijs voor (bio)medische curricula. Hiervoor rondde hij in 1990 een studie scheikunde af en in 1996 een promotieonderzoek op het gebied van genetica. Vanaf 1 maart 2018 gaat hij werken als universitair hoofddocent in het LUMC. Net als in Utrecht ligt zijn focus in Leiden op nieuwe genetische factoren die een rol spelen bij familiair mammacarcinoom.

HET GENETISCHE LANDSCHAP VAN ERFELIJK MAMMACARCINOOM



van zulke SNP's samen kunnen opgeteld wèl een groot risico geven. Zo hebben we in het onderzoek een specifieke combinatie van SNP's ontdekt die bij 1 procent van de vrouwen voorkomt. Vrouwen die drager zijn van deze combinatie van SNP's hebben een 3,5 keer zo hoog risico op mammacarcinoom; meer dus dan een vrouw die drager is van een mutatie in het CHEK2-gen.'

Grootschalig onderzoek

De Britse onderzoeker prof. dr. Douglas Easton van het Centre for Cancer Genetic Epidemiology van de University of Cambridge nam het initiatief om te gaan zoeken naar risico-SNP's die in verband staan met erfelijk mammacarcinoom. Omdat het effect van dergelijke SNP's zo klein is, terwijl ze bij relatief veel mensen voorkomen, was dat alleen mogelijk door materiaal van zeer grote patiëntenaantallen te gebruiken. Vandaar dat voor dit onderzoek het DNA is geanalyseerd van wel 256.123 personen uit Europa en Oost-Azië, waaronder DNA van 137.045 patiënten met mammacarcinoom. Bij beide groepen ging het om DNA van normaal weefsel en niet om tumor DNA. Bij alle patiënten met mammacarcinoom was er sprake van een verdenking op een erfelijke aanleg. Van der Luijt: 'Voor dit soort onderzoek wordt vaak materiaal gebruikt dat al verzameld is binnen

Risico en frequentie van genetische factoren (single nucleotide polymorphisms: SNP's) die een rol spelen bij het ontstaan bij mammacarcinoom. In rood zijn de bekende mammacarcinoomgenen BRCA1 en BRCA2. In oranje zijn de overige mammacarcinoomgenen. Te zien is dat deze genen óf minder vaak voorkomen dan BRCA1 en BRCA2 óf een minder hoog risico geven. In groen is een aantal risico-SNP's aangegeven. Te zien is dat deze SNP's relatief veel voorkomen, maar een beperkt risico geven op mammacarcinoom.

andere consortia. Daarnaast wordt tijdens conferenties een oproep gedaan om materiaal aan te leveren. Daarop hebben wij, en tal van andere onderzoekers, steeds onze patiënten gevraagd of wij hun materiaal anoniem naar Cambridge mochten doorsturen. Vandaar dat er bij het artikel uiteindelijk 550 auteurs staan vermeld. Al hebben de meeste van hen, net als wij, niet veel meer gedaan dan het aanleveren van wat monsters en het kritisch meelezen van het uiteindelijke manuscript.' Naast Van der Luijt hebben vanuit Nederland ook onderzoekers van het LUMC, Erasmus MC, AVL en VUmc meegewerkt.

144 risico-SNP's

Easton en zijn collega's analyseerden van al deze monsters alle voorkomende SNP's in het DNA: 11,8 miljoen per persoon. Met ingewikkelde statistische

analyses ontdekten ze 65 SNP's die een verhoogd risico bleken te geven op mammacarcinoom. 'Er waren al 79 dergelijke risico-SNP's bekend. Met de 65 nieuw gevonden risico-SNP's kunnen we nu zo'n 4 procent meer van alle gevallen van familiale mammacarcinoom verklaren', zegt Van der Luijt. 'Easton verwacht in de toekomst nog meer van dergelijke genetische factoren te vinden. Hij schat dat er in totaal wel zo'n 1.000 risico-SNP's bestaan die een rol spelen bij het ontstaan van mammacarcinoom.'

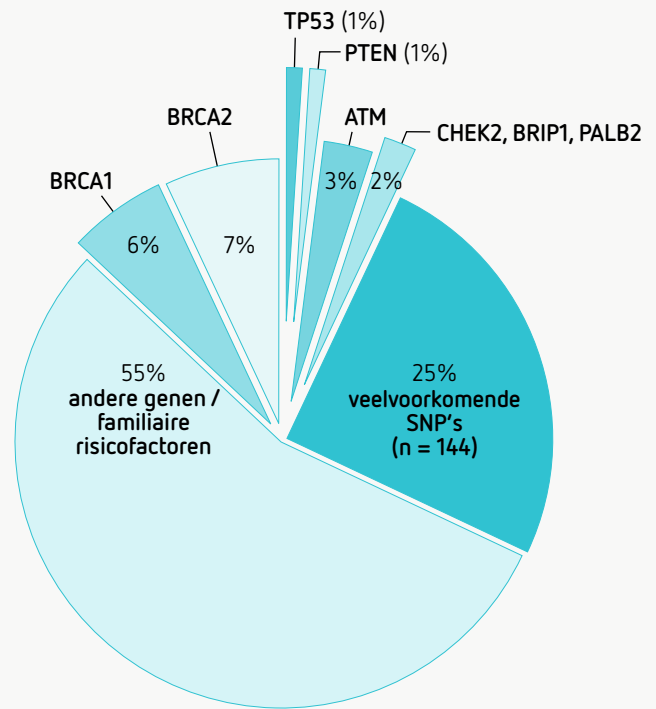
Genregulatie

Dat een bepaalde genetische variatie vaker voorkomt bij mensen met mammacarcinoom wil nog niet automatisch zeggen dat het mammacarcinoom ook wordt veroorzaakt door deze variatie. Om aannemelijk te maken dat dat wel het geval was, hebben de onderzoekers gekeken in welke genen en stukjes DNA de betreffende genetische variaties nu eigenlijk voorkwamen. De meerderheid van de SNP's bleek niet in een gen te liggen, maar in gedeeltes van het DNA dat het aflezen van genen reguleert. Bij een aantal gevallen ging het om de regulatie van genen die te maken hebben met het geprogrammeerd afsterven (apoptose) van de cel in reactie op DNA-beschadigingen. Dit is een proces waar het bij tumoren heel vaak fout gaat. Dit was voor de onderzoekers een bevestiging dat er inderdaad een verband is tussen deze genetische variaties en het ontstaan van mammacarcinoom.

Betere behandeling

Sommige van de gevonden risico-SNP's bleken op onverwachte locaties te zitten. Mogelijk dat die het startpunt kunnen zijn voor nieuw onderzoek om mammacarcinoom nog beter te begrijpen en aangrijpingspunten te vinden voor de ontwikkeling van nieuwe medicijnen. 'De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat mammacarcinoom eigenlijk niet één ziekte is. Mammatumoren waarbij sprake is van een mutatie in een van de BRCA-genen zijn klinisch bijvoorbeeld anders dan niet-BRCA-gemuteerde mammatumoren. Dat betekent dat je ze soms ook anders zou moeten behandelen. Bij ovariumcarcinoom is dat bijvoorbeeld nu al de praktijk. Ovariumcarcinoom kun je behandelen met zogenaamde PARP-remmers, maar dat blijkt alleen zin te hebben als de betreffende patiënt drager is van een mutatie in een van de BRCA-genen. Vandaar dat ook internist-oncologen steeds vaker genetisch onderzoek aan-

BIJDRAGE VAN BEKEND GENEN EN RISICOFACTOREN AAN DE ERFELIJKHEID VAN MAMMACARCINOOM



beeld: def. grafische vormgeving (bewerking)

vragen om die mutatie al dan niet vast te stellen. Ik verwacht dat iets dergelijks ook zal gebeuren voor mammacarcinoom. Kennis van erfelijke factoren wordt daarmee dus niet alleen van belang voor families om risico's in te schatten, maar ook om te helpen bij de keus van de behandeling.'

Risico nauwkeurig berekenen

Onderzoekers in Leiden zijn nu al bezig om de resultaten van dit onderzoek te implementeren in een speciale genetische test: de *polygenetic risk score*. 'Dit gaat in eerste instantie vooral gebruikt worden om de risico-inschatting te verfijnen voor families die drager zijn van een van de mammacarcinoomgenen. Nu zeggen we tegen hen dat zij een kans hebben van 60 tot 80 procent op mammacarcinoom, maar dat is niet meer dan een populatie-gemiddelde. Als we deze nieuwe genetische factoren meenemen, kunnen we het risico veel nauwkeuriger berekenen', vertelt Van der Luijt. 'Op termijn hopen we deze kennis natuurlijk ook te benutten voor mensen waar we tot nu toe geen bewijs voor de erfelijke aanleg konden vinden, maar daarvoor hebben we eerst nog meer klinische validatie nodig.' ←

Het artikel *Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci* uit *Nature* is te vinden op www.nature.com/articles/nature24284.