



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical and molecular aspects of MUTYH- and APC-associated polyposis

Nielsen, M.

Citation

Nielsen, M. (2011, March 10). *Clinical and molecular aspects of MUTYH- and APC-associated polyposis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16611>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/16611>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Inleiding

Darmkanker en darmpoliepen

In Nederland wordt elk jaar bij ongeveer 11.000 mensen de diagnose darmkanker gesteld. Meestal is dit op oudere leeftijd (na het 60ste jaar). Darmkanker ontstaat in bijna alle gevallen in een *poliep*. Dit is een goedaardige uitgroei van het darmweefsel die op zichzelf meestal weinig problemen geeft, afgezien van mogelijk wat bloedverlies. Een klein percentage van deze goedaardige poliepen verandert gedurende 10-20 jaar langzamerhand echter in kwaadaardige weefselgroei. Op dat moment spreekt men van kanker. De groei van weefsel blijft dan niet meer beperkt tot de darmwand, maar verspreidt zich naar diepere weefsellagen en andere organen in de buik. Verder kan kanker zich via het bloed en de lymfebanen verplaatsen naar andere organen in het lichaam, zoals de lever, longen en hersenen. Doordat kankerweefsel het normale weefsel verdringt, gaat de functie van de aangedane organen achteruit. Uiteindelijk zal iemand overlijden als er geen behandeling wordt gestart. Maar ook met behandeling is darmkanker een ernstig ziektebeeld; na 5 jaar is nog maar 50-60% van de mensen in leven.

316

Omdat darmkanker zich ontwikkelt in een goedaardig voorloperstadium, de poliep, zijn preventieve maatregelen mogelijk. Immers, als poliepen worden opgespoord en verwijderd, kan er in principe geen kanker ontstaan. In de toekomst zal in Nederland waarschijnlijk preventief darmonderzoek aangeboden aan de bevolking, uit veel studies blijkt dat dit kosteneffectief is. Bij dit onderzoek wordt onder andere gekeken of er bloed in de ontlasting aanwezig is. Dit kan duiden op de aanwezigheid van een poliep of darmkanker. Als dat het geval is, wordt er een darmonderzoek aangeboden van de hele dikke darm, een *colonoscopie*. Hier wordt met een cameraatje via de anus de hele darm geïnspecteerd, en kunnen eventuele poliepen of een vroege darmkanker worden verwijderd zodat een ernstig beloop (van de kanker) wordt voorkomen. Soms is hiervoor er een operatie van de darm nodig.

Darmpoliepen, en uiteindelijk darmkanker, ontstaan door veranderingen in het erfelijk materiaal die gedurende het leven kunnen ontstaan. Deze veranderingen ontstaan in principe per toeval, maar de kans hierop neemt toe door de aanwezigheid van bepaalde externe factoren, zoals een langdurig ontstoken darm, roken en alcohol. Er kan ook sprake zijn van al aanwezige -van de ouder overgeërfde- veranderingen in het erfelijk materiaal die het risico op darmkanker verhogen. Sommige van deze aangeboren afwijkingen geven slechts een licht verhoogd risico, andere een sterk verhoogd risico. In het laatste geval wordt er van een erfelijke vorm van darmkanker gesproken, en hebben

familieleden van een darmkankerpatiënt een (sterk) verhoogd risico op darmkanker. Een erfelijke vorm van darmkanker is aanwezig bij ongeveer 3 tot 5% van alle mensen met darmkanker (zie ook **hoofdstuk 1.1**), maar voor patiënten onder 50 jaar ligt dit percentage hoger. De bekendste vorm van erfelijke darmkanker is het *Lynch* syndroom, vernoemd naar de ontdekker hiervan, dr. H.T. Lynch. Dit syndroom is ook bekend onder de naam *HNPCC* (hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom). Personen met Lynch syndroom ontwikkelen meestal op jonge leeftijd al enkele darmpoliepen, en op een gemiddelde leeftijd van 50 jaar ook darmkanker. Vermoed wordt dat een poliep bij Lynch syndroom zich relatief snel ontwikkelt tot darmkanker. Het is dus van belang dat de darm frequent wordt gecontroleerd.

Bij andere erfelijke aandoeningen (syndromen) zijn er veel meer poliepen in de darm. Dit wordt polyposis genoemd. Doordat er zoveel poliepen zijn is de kans dat er in één of meer van deze poliepen darmkanker ontstaat groot. Er zijn verschillende van deze polyposis syndromen bekend, allen met een andere verandering in het erfelijk materiaal. Zo'n verandering wordt een *mutatie* genoemd. Zie tekstboxen 'wat is erfelijkheid?' en 'DNA-schade' voor meer uitleg. Het bekendste polyposis syndroom is *familiaire adenomateuse polyposis* (afgekort FAP). Hierbij is er een mutatie aanwezig in het *APC*-gen. In 2002 werd *MUTYH*-geassocieerde polyposis (afgekort MAP) ontdekt, waarbij patiënten mutaties hebben in het *MUTYH*-gen.

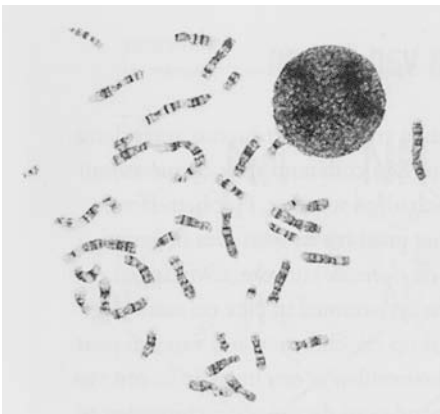
Overigens zijn er nog veel patiënten met polyposis waarbij de oorzaak nog niet bekend is. Mogelijk is de oorzaak bij hen niet in een enkel gen gelegen, maar in meerdere genen, waardoor het moeilijker op te sporen is.

Wat is erfelijkheid? Chromosomen, DNA, genen en eiwitten

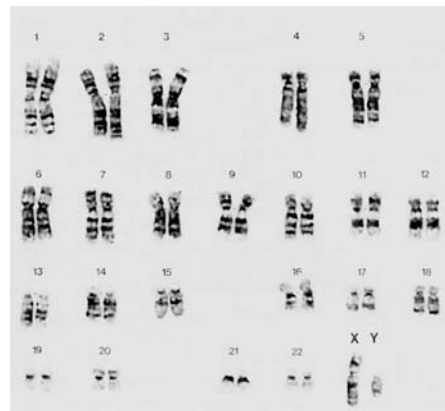
Het menselijke lichaam is opgebouwd uit cellen. Elke cel bevat een volledige kopie van het erfelijkheidsmateriaal, in de vorm van chromosomen. De chromosomen zijn zichtbaar onder de microscoop na een speciale aankleuring (zie figuur 1). Ieder menselijke cel heeft 23 paren chromosomen, in totaal dus 46. De helft komt van oorsprong van de moeder en de andere helft van de vader. De chromosomenparen zijn genummerd van 1 tot en met 22. Deze 22 paren chromosomen zijn bij mannen en vrouwen gelijk. Het 23e paar zijn de geslachtschromosomen. Zoals de naam al aangeeft bepalen deze chromosomen het geslacht: XX voor een meisje, XY voor een jongen. Zie figuur 2 voor een het chromosomenpatroon (zogenaamd *karyogram*) van de man.

Bij het verder inzoomen op de chromosomen (niet meer zichtbaar onder de microscoop) blijkt dat deze eigenlijk bestaat uit een lange DNA-streng gewikkeld rondom eiwitbolletjes (*histonen*). Het DNA bestaat om precies te zijn, uit twee complementaire strengen die samen een soort wenteltrap vormen, de DNA-helix. Het DNA is opgebouwd uit 4 verschillende basen: adenine (A), thymine (T), cytosine (C) en guanine (G). Als zich in de ene streng een adenine bevindt dan bevindt zich daartegenover, in de andere streng, altijd een thymine. Tegenover een cytosine bevindt zich altijd een guanine (zie figuur 3).

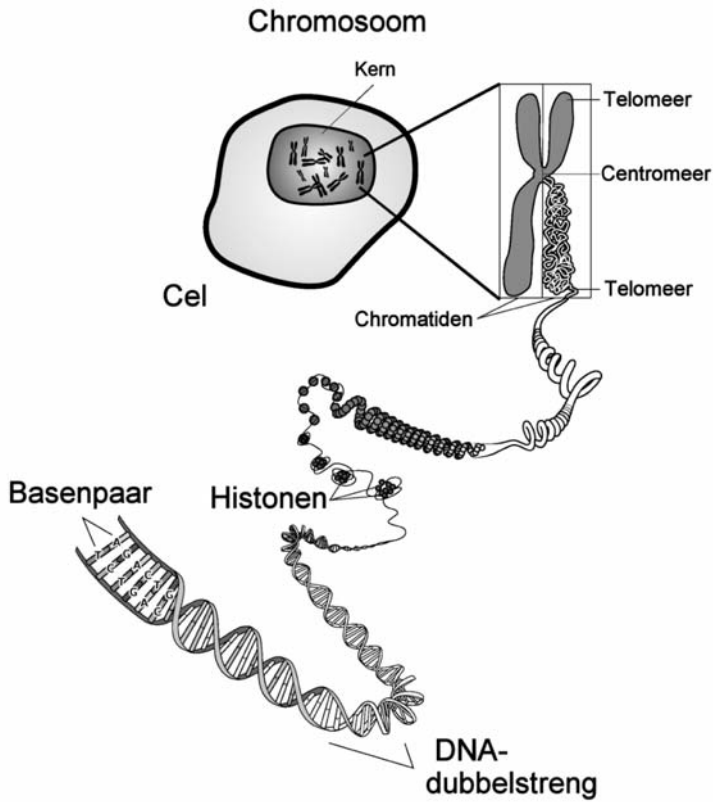
318



Figuur 1: chromosomen onder de microscoop gezien



Figuur 2: chromosomen van een man, uitgeknipt en in volgorde gelegd



Figuur 3: van chromosoom naar DNA

Dit proefschrift

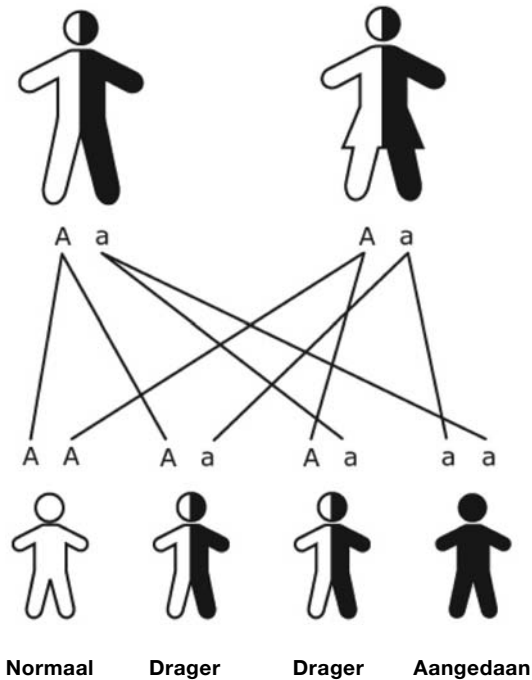
In dit proefschrift komen verschillende polyposis syndromen aan de orde, maar met name *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP) is onderzocht. Nadat in 2002 ontdekt is dat mutaties in beide *MUTYH*-genen leiden tot polyposis en darmkanker is er subsidie bij de Maag-Darm-Lever stichting aangevraagd om verder onderzoek te doen naar deze erfelijke aandoening. In het LUMC en andere ziekenhuizen zijn namelijk veel patiënten en familieleden bekend die polyposis hebben, maar bij wie géén mutatie in het al bekende *APC*-gen was gevonden. De eerste vraag was dus hoe vaak in deze groep patiënten mutaties in het *MUTYH*-gen voorkomen. Nadat dit was onderzocht, werden zoveel mogelijk klinische gegevens, verslagen van darmonderzoeken en darmtumoren van deze MAP-patiënten verzameld om het ziektebeeld beter in kaart te brengen. Hiervoor is ook een samenwerking aangegaan met onderzoeksgroepen uit de universiteit van Cardiff in Wales en de universiteit van Bonn in Duitsland. Op dit moment zijn er in dit samenwerkingsproject bijna 300 MAP-families bekend.

Erfelijkheidsaspecten

MUTYH-geassocieerde polyposis, in het Engels *MUTYH* 'associated' polyposis (MAP) is een erfelijke vorm van darmpoliepen die, in tegenstelling tot de bekendste polyposis vorm, familiale adenomateuze polyposis (FAP, zie ook hierboven) niet autosomaal *dominant*, maar *recessief* overerft. Als een ziekte *dominant* overerft wil dat zeggen dat iemand al ziekteverschijnselen krijgt als in één van de twee genen een mutatie zit. In geval van een *recessieve* overerving krijgt iemand alleen de erfelijke ziekte als hij of zij in *beide* genen een mutatie heeft. Individuen met slechts één defect en één gezond gen zijn zogenaamde *dragers* maar hebben de ziekte zelf niet of slechts in lichte mate. MAP patiënten hebben dus in principe ouders die beiden *drager* zijn van dezelfde erfelijke aandoening. Vanwege de recessieve overerving hebben alleen broers en zussen van een persoon met twee mutaties in het *MUTYH*-gen, een verhoogd risico op deze aandoening. Zie voor meer uitleg ook figuur 4.

MUTYH-gen

Het *MUTYH*-gen ligt op de korte arm van chromosoom 1. Het is een relatief klein gen vergeleken met andere genen, het *APC*-gen is bijvoorbeeld meer dan vijf keer zo groot. Opvallend is dat de twee meest voorkomende ziekteveroorzakende mutaties *missense* mutaties zijn, in tegenstelling tot bijvoorbeeld het *APC*-gen, waar meestal *nonsense* mutaties als ziekteveroorzakende mutatie worden gevonden. Zie tekstbox *DNA-schade* voor meer uitleg.



Figuur 4: Recessieve overerving. Beide ouders zijn drager van één *MUTYH*-mutatie. Eén op de vier kinderen erft beide mutaties en zal MAP ontwikkelen. De andere kinderen zijn of drager van één mutatie of hebben geheel geen mutatie

Er zijn tot nu toe zo'n 100 verschillende mutaties in het *MUTYH*-gen gerapporteerd waarvan de *Y165C* en *G382D* mutatie ongeveer 70-75 % van de West-Europese *MUTYH*-kiembaanmutaties uitmaken. Bij mutatieonderzoek dient men rekening te houden met de etnische achtergrond van de patiënt aangezien bij patiënten uit niet-Westerse landen andere mutaties werden gevonden (zie **hoofdstuk 1.2**). In Nederland komt ook een (missense) mutatie, *P391L*, relatief veel voor (14%) (zie **hoofdstuk 2.1**).

DNA-schade

Door schadelijke invloeden van buiten en binnen ontstaan er regelmatig beschadigingen aan het DNA. Zo kan het dat bouwstenen uit het DNA verdwijnen of dat verkeerde bouwstenen worden ingebouwd. Deze veranderingen worden *mutaties* genoemd. Als deze mutaties ontstaan in een gen (dat codeert voor een eiwit) kan dit tot gevolg hebben dat er geen eiwit of een verkeerd eiwit wordt aangemaakt. Als een mutatie in een gen optreedt in de bevruchte eicel, of als het gemuteerde gen bij een van de ouders vandaan komt, zal het gemuteerde gen zich in alle cellen van het lichaam bevinden. Het kan ook zo zijn dat een DNA-beschadiging optreedt in een volwassen huidcel of darmcel bijvoorbeeld, dan zal deze beschadiging zich alleen in die cel bevinden en in de cellen die volgen uit celdelingen van die aangedane cel.

Er zijn verschillende mutaties in het DNA mogelijk. Twee frequente soorten mutaties zijn de *missense* en *nonsense* mutaties. Bij een missense mutatie wordt er wel een eiwit gemaakt, maar is er een ander aminozuur ingebouwd. Soms is dat niet erg en kan het eiwit normaal functioneren, soms heeft één aminozuur verandering wel grote gevolgen voor de functie. Het eiwit kan dan bijvoorbeeld niet zijn normale vorm aannemen of kan een belangrijke functie niet uitvoeren.

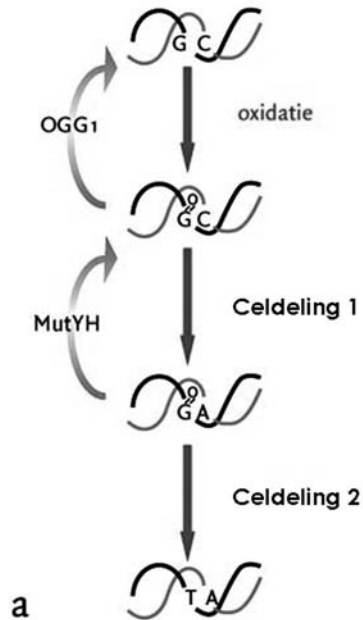
De *nonsense* mutatie leidt ertoe dat het eiwit niet volledig gemaakt kan worden. De werking van het eiwit is bijna altijd ernstig verstoord.

322

MUTYH-eiwit

Het *MUTYH*-gen codeert voor het *MUTYH*-eiwit. Dit eiwit is van belang bij de reparatie een bepaalde verandering van het DNA die wordt veroorzaakt door een veel voorkomende vorm van beschadiging van het DNA, oxidatie. Zie ook textbox '*werking van het MUTYH-eiwit*' voor meer uitleg. Als deze DNA-beschadiging optreedt in een gen dat van belang is voor het reguleren van de celdeling, kan dit er op termijn toe leiden (in combinatie met mutaties in andere genen) dat de cel zich gaat gedragen als een kankercel.

Figuur 5: oxidatie van een guanine en de werking van het MUTYH-eiwit.



Oxidatie van een guanine en wat doet het MUTYH eiwit daaraan?

Het DNA bestaat uit twee strengen. Tijdens een celdeling gaan deze strengen uit elkaar omdat de ene helft van het DNA naar de ene cel gaat en de andere helft naar de andere cel. Het DNA wordt dan weer dubbelstrengs gemaakt door de enkele streng als 'mal' te gebruiken voor de complementaire streng. Bij elke celdeling wordt het gehele DNA overgeschreven. Wanneer een guanine beschadigd is door oxidatie (8-oxoG genoemd), worden zijn bindingseigenschappen anders. Er kan dan in de complementaire streng behalve een cytosine (zoals het hoort) ook een adenine base worden ingebouwd. Bij een volgende celdeling wordt dan tegenover deze adenine zoals gebruikelijk een thymine ingebouwd. De oorspronkelijke guanine wordt aldus na twee celdelingen vervangen door een thymine en de cytosine door een adenine, dit wordt omschreven als een G:C>T:A transversie. Het MUTYH eiwit verwijdert de verkeerd geplaatste adenine, en zorgt dat er alsnog een cytosine wordt ingebouwd. Een ander eiwit, het OGG1 eiwit, zorgt er vervolgens voor dat er een normale, niet-geoxideerde, guanine wordt ingebouwd (zie ook figuur 5). Als het MUTYH eiwit niet werkzaam is kunnen er veel vaker G:C>T:A transversies plaatsvinden in het hele DNA. Afhankelijk van de plaats (wel of niet in een gen) kan dit tot gevolg hebben dat een cel zich anders gaat gedragen.

Het ziektebeeld

Ons onderzoek en dat van anderen laat zien dat personen met MAP meestal voor het 50ste levensjaar vele poliepen ontwikkelen. Zonder preventieve behandeling hebben MAP-patiënten waarschijnlijk een kans van tenminste 40% op het ontstaan van darmkanker voor het zestigste jaar. Dit zou kunnen oplopen tot wel 100% op oudere leeftijd. De bijdrage van MAP aan het totaal aantal darmkankerpatiënten is ongeveer 1% (zie MAP review, **hoofdstuk 1.2**). In een groep MAP-patiënten afkomstig uit Nederland, Duitsland en Wales (bijna 300 families) heeft zo'n 60% procent darmkanker gehad. De gemiddelde leeftijd van diagnose van darmkanker bij MAP-patiënten is 48 jaar (variërend van 21 tot 70 jaar) en de meeste patiënten (>95%) ontwikkelen darmkanker na het 35e levensjaar. (**hoofdstuk 2.1 en 2.4**).

Het aantal poliepen bij verschillende MAP-patiënten loopt nogal uiteen, dit varieert van 10 tot wel 500 poliepen. Ook zijn er MAP patiënten vastgesteld met darmkanker met géén of slechts enkele poliepen. Een mogelijke oorzaak van het verschil in ernst van het ziektebeeld kan zijn dat bepaalde mutaties het functioneren van het *MUTYH*-eiwit minder verstoren dan andere mutaties. De veruit meest voorkomende mutaties in de westerse bevolking zijn de G396D en de Y179D mutatie. Ons onderzoek in de grote Europese patiëntengroep toonde aan dat patiënten met twee keer de G396D mutatie minder vaak en op oudere leeftijd darmkanker ontwikkelen dan de patiënten met twee keer een Y179C mutatie (**hoofdstuk 2.4**). Er kon alleen geen duidelijke relatie worden aangetoond tussen deze mutaties en het aantal poliepen. Mogelijk zijn er dus andere (externe) factoren of andere genetische veranderingen die van invloed zijn op het aantal poliepen.

Bij MAP kunnen er ook tumoren en andere afwijkingen voorkomen buiten de dikke darm (**hoofdstuk 2.2 en 2.3**). Een veel voorkomende bevinding, waar ook controle voor nodig is, zijn poliepen in de twaalfvingerige darm (duodenum). Deze zijn aanwezig bij tenminste 17% van de MAP-patiënten. Vanwege deze poliepen hebben MAP-patiënten een kans van ongeveer 4% om gedurende het leven duodenumkanker te ontwikkelen. Maagpoliepen zijn ook aanwezig bij MAP-patiënten, maar een verhoogde kans op maagkanker is nog niet aangetoond. Verder bleek uit ons Europese onderzoek naar MAP-patiënten dat er wel vaker eierstok-, huid en blaaskanker voorkomt. Een andere opvallende bevinding van ons onderzoek is dat er bij een aantal MAP-patiënten een zogenaamd talgklieradenoom of -carcinoom voorkomt. Dit is onder de algemene bevolking heel zeldzaam. Voorheen werd gedacht dat erfelijke talgkliertumoren bijna alleen bij patiënten met Lynch syndroom voorkwamen.

Door ons onderzoek in samenwerking met Engeland en Duitsland konden richtlijnen voor periodiek onderzoek van MAP-patiënten worden opgesteld. Vanwege de sterk verhoogde kans op poliepen en dus darmkanker is het advies aan MAP-patiënten om vanaf de leeftijd vanaf 18 jaar éénmaal per twee jaar een darmonderzoek te ondergaan. Omdat er ook poliepen in de maag en twaalfvingerige darm kunnen ontstaan, wordt vanaf de leeftijd van 25-30 jaar ook geadviseerd onderzoek van de maag en de twaalfvingerige darm te laten verrichten. De frequentie is mede afhankelijk van de bevindingen.

Mensen met één mutatie in het MUTYH-gen (MUTYH-heterozygoten)

Als snel werd de vraag gesteld of dragers van één *MUTYH*-mutatie (*MUTYH*-heterozygoten) toch ook niet een verhoogde kans op het ontstaan van kanker hebben. Naar schatting gaat het om ongeveer 2% van de bevolking. De meeste studies die deze vraag hebben onderzocht (inmiddels zo'n 17 studies) hebben dit gedaan door een grote groep darmkanker patiënten te vergelijken met een controlegroep bestaande uit mensen zonder darmkanker (zogenaamde case-control studies). Hierbij wordt er gekeken of in de darmkanker groep er inderdaad meer mensen zijn met een *MUTYH*-mutatie dan in de controle groep. De meeste studies laten zien dat er maar iets vaker *MUTYH*-heterozygoten in de darmkanker groep voorkwamen. Omgerekend kwamen deze studies uit op een (weinig) verhoogde kans op darmkanker voor *MUTYH*-heterozygoten van ongeveer 1,1 keer tot 1,3 keer (**hoofdstuk 1.2**).

325

Een andere manier om de kans op darmkanker te onderzoeken bij *MUTYH*-heterozygoten is door te onderzoeken hoe vaak darmkanker bij familieleden van MAP-patiënten voorkomt. Kinderen en ouders van MAP-patiënten zijn namelijk drager van (tenminste) één *MUTYH*-mutatie. Zo'n onderzoek hebben wij gedaan in de groep van Europese MAP-families. Wij vonden een twee keer verhoogde kans op het ontwikkelen van darmkanker voor de *MUTYH*-heterozygote familieleden, een hogere kans dus dan die gevonden is in populatie studies (**hoofdstuk 3.1**). Mogelijk dat er in deze families behalve *MUTYH*-mutaties nog andere risicofactoren zijn voor darmkanker die het hogere risico verklaren. Deze familieleden hebben geen extra darmcontrole nodig maar zij worden wel geadviseerd om mee te doen aan eventuele bevolkingsonderzoeken voor darmkanker.

Een andere vraag die wij ons stelden was of het kosteneffectief is om partners en/of kinderen van een MAP-patiënt genetisch te onderzoeken. Kinderen van MAP-patiënten hebben namelijk ongeveer 1% kans op het erven van twee *MUTYH*-mutaties en dus op polyposis en/of het ontwikkelen van darmkanker. Het kan namelijk zo zijn dat de partner toevallig een *MUTYH*-mutatie draagt en de kinderen in dat geval kans hebben (50% om precies te zijn) om twee *MUTYH*- mutaties te erven.

Uit het kosteneffectiviteit onderzoek bleek dat het inderdaad rendabel is om eerst onderzoek van het *MUTYH*-gen te doen bij de partners en dan, indien de partner inderdaad *MUTYH*-heterozygoot is, ook bij de kinderen (**hoofdstuk 3.2**).

Kenmerken van de darmkanker bij MAP

Als er bij een patiënt een tumor wordt gevonden in de dikke darm dan wordt een gedeelte hiervan (of het geheel) opgestuurd naar de patholoog om te onderzoeken om wat voor soort tumor het gaat. Voor dit onderzoek worden er dunne plakjes van de tumor afgesneden en op een speciale wijze gekleurd. Onder de microscoop kan dan worden bekeken uit wat voor soort cellen de tumor is opgebouwd en wat voor kenmerken de tumor heeft. Onder andere kan dan worden onderzocht of het nog om een goedaardige tumor gaat (poliep) dan wel een kwaadaardige tumor, een carcinoom. In geval van een carcinoom wordt bepaald hoe ver deze in de darmwand is doorgroeid, dit bepaalt namelijk het stadium en de prognose. Wij hebben bij een groep van 42 MAP carcinomen gekeken of deze andere kenmerken hadden dan sporadische (niet-erfelijke) carcinomen. Dit bleek het geval, de MAP carcinomen waren vaker slijmvormend en bevonden zich vaker in het rechter gedeelte van de dikke darm. Verder waren er relatief vaak infiltrerende *lymfocyten* aanwezig in het carcinoom. Lymfocyten zijn afweercellen die de kanker binnendringen om deze te bestrijden (**hoofdstuk 4.1**)

326

Een andere manier om een carcinoom te onderzoeken is om te zien welke verandering er in het DNA van de tumor cel zijn opgetreden. Een opvallende bevinding is dat in meer dan de helft van de MAP-tumoren (65%) een specifieke (*hotspot*) mutatie aanwezig is in het *KRAS*-gen. In sporadische carcinomen komt deze specifieke mutatie veel minder vaak voor (8% van de *KRAS*- mutaties). Door onderzoek naar dit gen kan de patholoog MAP-patiënten vroeg op het spoor komen. (**hoofdstuk 4.2**).

Overleving van MAP-patiënten met darmkanker

In het verleden is door een aantal onderzoeksgroepen aangetoond dat patiënten met *Lynch* syndroom, als zij eenmaal darmkanker hebben ontwikkeld, een betere prognose hebben dan iemand uit de algemene bevolking met darmkanker. Maar niet alle studies vonden dit zelfde resultaat. Wij hebben voor het eerst gekeken naar de overleving bij MAP-patiënten met darmkanker. Deze bleek ook significant beter te zijn dan in sporadische darmkanker patiënten. (**hoofdstuk 4.4**). Een verklaring voor deze betere overleving zou kunnen zijn dat, net als bij *Lynch* patiënten, het afweersysteem actiever is en dat het carcinoom hierdoor sterker bestreden wordt dan bij sporadische carcinomen. Men denkt dat het immuunsysteem actiever is (onder andere) omdat zowel bij *Lynch*-als bij MAP-patiënten er relatief veel *lymfocyten* (*afweercellen*) worden aangetroffen.

Het afweersysteem wordt vooral geactiveerd als er in een carcinoom ‘vreemde’ eiwitten zijn. Dit kunnen eiwitten zijn waarin zoveel veranderingen/mutaties zijn opgetreden dat ze door het afweersysteem niet meer als lichaamseigen worden herkend. De theorie is dat bij erfelijke vormen van darmkanker waarbij er iets mis is met de *reparatie van het DNA* zoals bij Lynch syndroom en MAP, er veel meer van deze ‘onherkenbare’ eiwitten zitten dan in een willekeurige darmkanker. Hierdoor wordt het immuunsysteem veel sterker geactiveerd bij Lynch syndroom en MAP carcinomen. In **hoofdstuk 4.5** wordt een mechanisme onderzocht waarmee MAP carcinomen zich ‘onherkenbaar’ proberen te maken voor het afweersysteem. Dit mechanisme blijkt inderdaad aanwezig te zijn in MAP carcinomen wat duidt op een actief afweersysteem.

Andere oorzaken van polyposis

Het is denkbaar dat darmkanker ook veroorzaakt kan worden door een mutatie in het *MUTYH*-gen in combinatie met een erfelijke mutatie in een ander gen. Tot nu toe zijn hier weinig aanwijzingen voor gevonden (**hoofdstuk 1.2**). In het LUMC is een bijzondere familie bekend waar zowel familieleden MAP hebben (dus mutaties in beiden *MUTYH*-genen) als Lynch syndroom, door een mutatie in het *MSH6*-gen. Het eiwit horend bij *MSH6*-gen is, net als *MUTYH*, betrokken bij de reparatie van DNA in de cel. Eén familielid bleek allebei de syndromen geërfd te hebben, zij heeft zowel mutaties in de beide *MUTYH*-genen als een mutatie in het *MSH6*-gen. Tegen alle verwachting in heeft deze patiënt maar heel weinig poliepen ontwikkeld op de leeftijd van 56 jaar en (nog) geen darmkanker (**hoofdstuk 5.1**). Mogelijk dat door defecten in twee DNA-reparatie systemen er zoveel mutaties in het erfelijk materiaal ontstaan in een kankercel dat deze daardoor niet overleeft.

Er zijn nog steeds veel patiënten met polyposis of families met een sterke verdenking op een erfelijke aanleg voor darmkanker waarvan de oorzaak nog niet duidelijk is. Met nieuwe technieken kunnen er in de toekomst steeds makkelijker en grotere gedeeltes van het DNA worden onderzocht. Dit zal wellicht tot de ontdekking van nieuwe genen leiden. Anderzijds kan het ook zo zijn dat er mutaties zitten in de al wel bekende genen, maar dat die met de huidige technieken niet goed worden opgepikt. Een voorbeeld hiervan zijn het ontbreken van grote stukken van het gen, dit noemt men *deleties*. Deze konden pas goed en relatief simpel worden ontdekt na de introductie van een bepaalde techniek, *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) in 2002. Met deze techniek werd bij ons in het laboratorium bij 19 patiënten met polyposis een deletie gevonden in het *APC*-gen (**hoofdstuk 5.2**).

Een andere verandering in het erfelijk materiaal die voorheen vaak werd gemist is een mutatie in *mozaïek* vorm. Mozaïek betekent dat de mutatie slechts in een gedeelte van de

lichaamscellen aanwezig is. Bij DNA-onderzoek moet er dan met gevoelige technieken worden gewerkt om de mutatie op te sporen. Bij ons bleek dat bij 10 patiënten (van de in de totaal 242 bekende patiënten met een *APC*-mutatie) sprake is van een mozaïek *APC*-mutatie. De ouders van deze patiënt zullen de mutatie niet hebben, aangezien een mozaïek mutatie alleen kan ontstaan na de bevruchting. De kinderen van een patiënt met een mozaïek *APC*-mutatie hebben daarentegen wel een verhoogde kans om een de *APC*-mutatie te erven, en als dat het geval is zal deze aanwezig zijn in alle cellen van hun lichaam. Zij kunnen dan ook een ernstiger ziektebeeld hebben dan hun *mozaïek* ouders, met meer poliepen en een hogere kans op darmkanker (**hoofdstuk 5.3**).

Conclusie

De tot nu toe meest voorkomende oorzaken van een erfelijke aanleg voor darmkanker zijn Lynch syndroom, *APC*-geassocieerde polyposis en *MUTYH*-geassocieerde polyposis (MAP). Dit proefschrift beschrijft in het bijzonder de klinische consequenties van het meest recent (in 2002) ontdekte syndroom, MAP. Patiënten met MAP ontwikkelen (meestal) tussen de 10 en 500 poliepen en hebben een hoog risico om darmkanker te ontwikkelen als er geen preventief onderzoek van de darm wordt verricht. Verder werd er in dit proefschrift aangetoond dat patiënten met twee keer de G396D mutatie een milder beloop, minder kans op darmkanker dan patiënten met twee keer een Y179C mutatie. Ook bleek dat een tumor in een MAP-patiënt onderscheidt zich van andere tumoren doordat deze vaker slijmvormend en rechtsgelegen zijn, er meer infiltrerende *lymfocyten* zijn en er vaker een specifieke mutatie in het *KRAS*-gen voorkomt. De overleving van een MAP-patiënt met darmkanker bleek uit ons onderzoek beter te zijn dan voor iemand uit de algemene bevolking met darmkanker, waarschijnlijk vanwege een gunstig effect op de immunrespons. MAP-patiënten hebben behalve een risico op darmkanker ook een risico van 4% op het ontwikkelen van kanker in het duodenum (de twaalfvingerige darm) en een licht verhoogd risico op tumoren in de eierstok, blaas en huid. Het advies is om met preventief darmonderzoek te beginnen op de leeftijd van 18-20 jaar en onderzoek van de maag en duodenum vanaf 25-30 jaar. Het risico voor darmkanker in *MUTYH*-heterozygoten is slechts marginaal verhoogd (1,1 tot 1,3 keer). Het risico in *familieleden* van MAP-patiënten met een heterozygote *MUTYH* mutatie is om nog onbekende oorzaak sterker verhoogd, namelijk zo'n twee keer. Er werd aangetoond dat het testen van de partner van een MAP-patient op *MUTYH*-mutaties kosteneffectief is. Vroege herkenning van families waar een erfelijke vorm van polyposis en/of darmkanker

voorkomt is belangrijk om de ontwikkeling van darmkanker zoveel mogelijk voor te zijn. Kennis van de verschillende darmkanker en polyposis syndromen leidt tot een snellere identificatie van aangedane personen en meer toegespitste preventieve maatregelen om (darm)kanker te voorkomen.

Kernwoorden:

Polyposis (= veel poliepen), *MUTYH*-geassocieerde polyposis (afgekort MAP);
MUTYH-heterozygoot (=drager van een mutatie in één van de twee *MUTYH*-genen).