



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Is dit nog wel toeval?

Devilee, P.

Citation

Devilee, P. (2004). *Is dit nog wel toeval?*. Faculty of Medicine / Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4538>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4538>

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

Is dit nog wel toeval?

Rede uitgesproken door

prof. dr. P. Devilee

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar
in de Genetische Epidemiologie van Kanker
aan de Universiteit van Leiden
op dinsdag 25 mei 2004.

Mijnheer de rector magnificus, en voorts gij allen die door uw aanwezigheid blijk geeft van uw belangstelling.

Waarom ik? Waarom al die anderen niet, en ik wel? Vrijwel iedere patiënt die te horen krijgt dat er bij hem of haar kanker is geconstateerd stelt zich vertwijfeld deze vraag. Vooral omdat deze diagnose nog altijd als een doodvonnis wordt ervaren. Het is een vraag waar men maar zelden een helder of bevredigend antwoord op krijgt. Hoewel, als iemand zijn hele leven gerookt heeft, en longkanker krijgt, zijn we niet echt verbaasd meer. Na de jarenlange antirook campagnes van de overheid, hoe weinig succesvol ook in het bewerkstelligen van een gezonder leefpatroon, zijn er nog maar weinigen onder ons die het verband tussen die twee niet kennen. Toch ervaren we zo'n diagnose dan nog vaak als onrechtvaardig. Immers, de overgrote meerderheid van de rokers krijgt geen longkanker. Dat onrechtvaardigheidsgevoel komt voort uit het onvermogen van de meesten onder ons om een statistische onzekerheid te aanvaarden. Als wij daar een beter begrip van zouden hebben zou Las Vegas nog een bushalte in de woestijn zijn. Jomanda, zij spreekt inmiddels weer, zou haar flesjes water instralen voor lege zalen. Het is ook niet zo eenvoudig: een gemiddelde kans wordt plotseling persoonlijk. Als roker heb je 15% kans om longkanker te krijgen, 1 op de 7, en jij bent die 1. Niet eerlijk.

Waarom ik? In mijn vakgebied, de genetica oftewel de erfelijkheidsleer, heerst momenteel een enthousiast optimisme dat wij deze vraag over een tien-, twintigtal jaren kunnen beantwoorden. Als die beloften uitkomen zal dat enorme maatschappelijke gevolgen hebben. De medische zorg zal verder geïndividualiseerd worden, en daardoor mogelijk ook kosten-effectiever worden. Maar bovenal zullen wij moeten leren omgaan met voorspellende medische kennis over onszelf. Dat zal niet eenvoudig zijn. Prediker 1:18 zegt: "in veel wijsheid is veel verdriet, en wie wetenschap vermeerdert, die vermeerdert smart". Veel zal afhangen van de mogelijkheid om iets tegen de risico's te doen, "in de preventieve sfeer" zoals dat tegenwoordig heet. Stoppen met roken is een eenvoudige oplossing voor het voorbeeld dat ik zoëven besprak, maar wat doe je als je met de verkeerde set genen bent geboren en je een verhoogd risico hebt op borstkanker of darmkanker? Op je dertigste je beide borsten laten amputeren? Als het kanker risico zeer hoog is, zo hoog dat je bijna zeker weet dat je het op jonge leeftijd krijgt en je dus een hoge kans hebt dat je je kinderen niet kunt zien opgroeien, dan blijken veel vrouwen in Nederland bereid tot zo'n dramatische ingreep⁽¹⁾. Maar wat doe je als je risico maar een klein beetje verhoogd is?

Waarom ik? Voor een klein aantal mensen speelt die vraag geen rol, zij wisten altijd al dat zij het zouden krijgen. Hun broer of zus had het ook al, vader of moeder, ooms, tantes, neven, nichten. Het zwaard van Damocles, niks toeval. Wij genetici kunnen dan wel uitleggen dat zij 50% *a-priori* kans hadden, maar daar geloven veel familieleden al niet meer in, ik heb u al uitgelegd waarom. Te statistisch, te exact, te onper-

soonlijk. Toch zijn het vooral families als deze geweest waardoor genetici de afgelopen 15 jaar zo succesvol zijn geweest met het vinden van ziekte-genen. Voor veel vormen van kanker is een erfelijke variant of familiair syndroom bekend, en voor de meeste daarvan is inmiddels ook het verantwoordelijke gen gevonden. In de populaire media is er daarbij veel aandacht geweest voor erfelijk borstkanker. Natuurlijk omdat het hier vooral jonge gezonde vrouwen betreft, die, om iets aan hun kanker risico te doen, vaak tot zeer ingrijpende maatregelen besluiten. In onze maatschappij, met haar sterke fixatie op jong, mooi, dynamisch, en gezond, zijn die dilemma's zeer invoelbaar. Hoe vaak komt het nu voor dat in een familie borstkanker wordt gevonden bij oma en tenminste drie van haar dochters en/of kleindochters? Dat blijkt niet zo vaak te zijn. Uit grote internationale studies is gebleken dat 13% van alle borstkanker patiënten tenminste één eerste- en/of tweedegraads verwant met borstkanker heeft⁽²⁾. Dat is ongeveer tweemaal zoveel als in een groep gezonde vrouwen met dezelfde leeftijdsverdeling. Dit betekent dat een gezonde vrouw die een moeder of zuster heeft met borstkanker, zélf een ongeveer tweemaal verhoogd risico heeft op het krijgen van borstkanker. Maar dit is een gemiddelde. De hoogte van dit risico hangt af van de leeftijd waarop haar familielid borstkanker kreeg, en het totale aantal vrouwen met borstkanker in haar familie. Slechts 1% van alle patiënten heeft twee of meer verwanten met borstkanker. Ons laboratorium is in 1989 begonnen met het vragen of leden van deze laatste groep families een buisje bloed wilden afstaan voor DNA onderzoek, samen met Hans Vasen van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren, en onze collega's in Rotterdam, Hanne Meijers van de Klinische Genetica, en Jan Klijn van de Daniël den Hoed Kliniek. In elke familie is de overerving van alle 23 paar chromosomen gemeten totdat er een chromosoom gevonden werd dat in alle patiënten van zo'n familie aanwezig is. Zij die hun genetica lessen van de middelbare school nog niet vergeten zijn, zullen nu denken: maar we hebben toch allemaal 23 paar chromosomen? Dat is ook zo, maar de beide exemplaren van elk chromosoom verschillen een heel klein beetje van elkaar, zo weinig dat je dat door het microscoop niet eens kunt zien. Die kleine verschillen, waarover later meer, stellen ons in staat te vertellen welk chromosoom u van uw vader gekregen heeft, en welk van uw moeder. De patiënten delen dus niet zomaar een chromosoom met elkaar, nee, ze delen een chromosoom waarop iets bijzonders aan de hand is. "Ik heb het gen", zegt zo'n patiënt. Dat klopt, sterker, zij heeft circa 30.000 genen. Sterker nog, zij heeft dezelfde 30.000 genen als u en ik. Dus wat bedoelt zij hier nu precies mee?

Een chromosoom bestaat uit DNA, dat wij ons moeten voorstellen als een draadje waarin een groot aantal van vier verschillende bouwstenen, kortweg basen genoemd, aanéén geschakeld zijn. De volgorde van deze bouwstenen is de genetische code. Eén set chromosomen, het haploïde menselijke genoom, bevat ongeveer 3 miljard van die basen. In juni 2000 verklaarden Bill Clinton, toen president van de Verenigde Staten, en twee Amerikaanse genoom-onderzoekers, Craig Venter en Francis Collins, dat het genoom van de mens nu volledig in kaart gebracht was⁽³⁾. Een millennium publiciteits-

stunt, want in werkelijkheid was dit pas de eerste kladversie, maar dit terzijde. Een gen is een kleine functionele eenheid op dat DNA-draadje van een chromosoom. De meeste genen zijn niet veel groter dan 10.000 basen en coderen voor een eiwit. Rond en in het gen liggen nog codes die bepalen of, wanneer, en hoeveel het van dat eiwit moet maken. In vaktermen: hoe het gen tot expressie komt. Wanneer een cel deelt moet het zijn DNA kopiëren en hierbij worden wel eens foutjes gemaakt. Dat komt niet vaak voor, en als het al gebeurt heeft de cel ook nog eens systemen om die schade te repareren. Toch slipt er zo nu en dan wel eens een foutje doorheen. Eén of meerdere basen raken gemuteerd. Aangezien genen en hun regulerende codes minder dan 5% van al ons DNA beslaan, zijn de meeste van die mutaties niet erg schadelijk. Maar soms betreft het wel een gen-code, en dan kan ziekte het gevolg zijn. Als je eenmaal weet wáár je op het chromosoom moet zoeken, kun je door mutatie-onderzoek bij erfelijke patiënten het ziekte-gen identificeren. De jaren tachtig, maar vooral de jaren negentig van de vorige eeuw hebben op deze wijze spectaculaire successen geboekt. Halverwege de jaren negentig werden de borstkanker genen BRCA1 en BRCA2 ontdekt^(4,5). Met behulp van de complete genen-kaart is het zoeken naar mutaties van ziekte-genen nu een stuk makkelijker geworden. “We hebben het gen!”, juichen de onderzoekers als dat het geval is. “Hoe nu?” zeggen de patiënten, “wij hadden het gen toch al?”

Een mutatie kan plaatsvinden in één van onze lichaamscellen als deze een deling ondergaat. Ons volwassen lichaam is opgebouwd uit 10 tot de 14-de cellen, honderd-duizend-miljard dus, en elk van die cellen bevat een volledig pakket van 23 paar chromosomen. Aangezien er regelmatig cellen afsterven, moeten er dus ook nieuwe bijgemaakt worden. Zo hebt u elke drie dagen een compleet nieuwe populatie leukocyten in uw bloedbaan, en ook uw darmepitheel wordt in enkele weken vervangen. Normaal vindt deze celdeling strikt gecontroleerd plaats. Iedere cel ontvangt daarvoor een signaal uit zijn directe omgeving. Sommige daarvan zetten de cel aan tot deling, andere zeggen juist dat celdeling moet stoppen. Een cel weegt beide soorten signalen, en als de balans doorslaat zal de deling worden ingezet. Een groot aantal genen is betrokken bij het wege van die groesignalen, bij het kopiëren van het DNA, bij de controle op en het herstel van kopiërfoutjes, en bij de respons van de cel als die foutjes niet snel genoeg worden hersteld. Veel van deze genen zijn kankergenen gebleken, omdat mutaties hierin in het DNA van tumoren gevonden zijn⁽⁶⁾. Kennelijk hebben deze mutaties de controle op de celdeling verstoord, waardoor een cel ook blijft delen onder omstandigheden waaronder dat eigenlijk niet hoort te gebeuren. Een plaatselijke celwoekering is het gevolg. Schadelijke stoffen in ons voedsel, in onze leefomgeving, zoals asbest of sigarettenrook, of blootstelling aan straling kunnen mutaties in het DNA veroorzaken. Dat verklaart waarom er zo'n sterke correlatie bestaat tussen roken en het ontstaan van verscheidene vormen van kanker.

Mutaties kunnen ook ontstaan tijdens de vorming van eicellen en zaadcellen. Als dat het geval is, is de mutatie overdraagbaar op het nageslacht, met dien verstande dat

de mutatie van een zodanige aard is dat het nog met het leven verenigbaar is. Het zal u nog verbazen hoe vaak dat niet het geval is. Men schat dat ongeveer een kwart van alle bevruchtingen vanwege ernstige genetische afwijkingen spontaan wordt afgedreven in de vroegste ontwikkelingsfasen van het embryo⁽⁷⁾, veelal zonder dat de vrouw daar veel van merkt. Vaak gaat het hier om fouten waardoor er niet precies één vaderlijk en één moederlijk exemplaar van elk chromosoom aanwezig is. Echter, wanneer de mutatie één enkel gen betreft kan het de normale embryonale ontwikkeling ongestoord laten, zeker wanneer het gen pas later in ons leven nodig is. Een voorbeeld van zo'n gen is caseïne, een eiwit dat tijdens de zwangerschap wordt aangemaakt in de melkklieren voor de moedermelk productie. In dat geval komt de baby gezond ter wereld, en manifesteert het gendefect zich pas op latere leeftijd. Dus als een vrouw zegt, "ik heb het gen", dan bedoelt zij: "ik heb de mutatie", en daarin verschilt zij wel van u en mij.

"De toekomst ligt in onze genen", leest men regelmatig in populair wetenschappelijke media. Een theatrale journalistieke popularisering natuurlijk. Het fundamentele hoofddoel van al het genetisch onderzoek dat wij bij de mens en in diersmodellen uitvoeren, is te begrijpen waarom wij zijn wat wij zijn, op basis van onze genen samenstelling. In vaktermen: de genetica wil het verband begrijpen tussen *genotype* en *fenotype*. De volgende metafoor spreekt misschien vooral de mannen onder ons aan, maar illustreert goed wat ik bedoel: indien u alle onderdelen van een auto gedemonteerd voor u ziet liggen, kunt u hierin dan uw geliefde BMW 730Li Executive herkennen? Beschouwen wij nogmaals een familie met erfelijk borstkanker. Regelmatig komen wij hierin vrouwen tegen wier moeder én dochter bekend zijn met borstkanker, terwijl zij zelf nog gezond zijn. In de klinische genetica een klassiek geval van een "sandwich": zij moet de mutatie hebben doorgegeven maar zij heeft de mutatie nog niet tot uiting gebracht. Onvolledige penetrantie noemen we dat. Een operationele definitie waarmee een klinisch geneticus goed kan leven. Om mutatie dragers goed voor te lichten is een schatting nodig van de kans dat zij binnen een gegeven aantal jaren kanker zullen krijgen. Voor de bekendste borst- en darmkanker genen zijn dit soort cijfers inmiddels bekend. Men kan dat berekenen door van een groot aantal bekende gen dragers te kijken naar de leeftijd waarop zij kanker krijgen. Ons laboratorium heeft voor beide groepen genen hieraan veel bijgedragen^(8,9), in samenwerking met vrijwel alle Klinisch Genetische Centra in Nederland, en het wereldwijde *Breast Cancer Linkage Consortium*. In eerste instantie door middel van het koppingsonderzoek, maar in 1994 waren wij de eersten in Nederland die door middel van gendiagnostiek in borstkanker families mutaties in het BRCA1-gen vonden⁽¹⁰⁾. Een draagster van zo'n mutatie heeft circa 80% kans om voor haar 70-ste borstkanker te krijgen, en 40-60% kans op eierstokkanker^(11,12). Dat risico manifesteert zich vooral vanaf haar dertigste, zodat we ook kunnen zeggen dat een draagster vanaf die leeftijd een ca. 2% kans op borstkanker per jaar heeft. Of mensen dit soort risicoschattingen goed begrijpen is nog steeds onderwerp van studie. Zeg nu zelf, bestaat God nu wél of niet als Hij 67%

kans heeft om te bestaan⁽¹³⁾? Van elke honderd BRCA1-draagsters die nu 30 jaar zijn, zullen er vanaf nu elk jaar 2 borstkanker krijgen. Dat dát veel is begrijpt iedereen wel, zeker als wij erbij zeggen dat de totale jaarlijkse incidentie van borstkanker in Nederland iets boven de 1 per 1000 vrouwen ligt, maar in de leeftijdscategorie van 30-jarigen zeker een factor 10 lager⁽³⁵⁾. Maar een bioloog wil ook kunnen verklaren hoe verminderde penetrantie werkt, in het licht van de reeds beschreven ontstaans-geschiedenis van een tumor.

Een gen werkt nooit in een vacuüm. U heeft als kind vermoedelijk wel eens geprobeerd de kosmische realiteit te vatten door te zeggen: ik woon in een huis, dat huis ligt in een straat, die straat ligt in een stad, die stad ligt in een provincie, die provincie ligt in Nederland, Nederland ligt in Europa, enzovoort enzovoort. Voor een gen geldt eigenlijk hetzelfde. Een gen ligt op een chromosoom, op dat chromosoom liggen nog honderden andere genen, iedere cel bevat 46 chromosomen, miljoenen cellen vormen een orgaan, meerdere organen maken een mens, meerdere mensen vormen een maatschappij. Op elk niveau van complexiteit bestaan er moleculaire interacties die kunnen bijdragen aan het ontstaan van ziekte. Vreemd genoeg ligt mijn toekomst dus ook voor deel in uw genen! Immers, indien uw genen ervoor zorgen dat u verslaafd raakt aan de sigaret, kan ik door passief meeroken longkanker krijgen indien mijn genen mij daar weer ontvankelijk voor maken. U ziet, de kloof tussen genotype en fenotype kan zeer breed zijn.

We kunnen nu een verklaring bedenken voor het feit dat bij sommige mutatie-dragers de tumor op hoge leeftijd ontstaat, of soms zelfs helemaal niet. Die is gelegen in de waarneming dat één genmutatie onvoldoende is om een normale cel in een tumorcel te veranderen. Daarvoor moet een cel in meerdere genen mutaties verwerken. Hoe dit kan gebeuren is in 1976 gepostuleerd door de Amerikaan Peter Nowell⁽¹⁴⁾, en voor dat model is later veel experimenteel bewijs gevonden, vooral bij darmkanker⁽¹⁵⁾. In een enkele cel treedt een mutatie op in een bepaald gen met als gevolg dat die cel iets eerder tot deling overgaat dan normaal. Deze cel produceert dus iets meer afstammelingen dan zijn naburige cellen, en deze afstammelingen hebben daarom een iets hogere kans om tijdens het kopiëren van hun DNA nieuwe mutaties in kritieke genen op te lopen. Als dat een keer gebeurt, gaat die cel weer iets vaker delen en zijn afstammelingen verdringen dan de eerste populatie cellen. Deze nieuwe groep cellen heeft ook weer een iets grotere kans op nieuwe mutaties, enzovoort enzovoort. Op die wijze bezien is er tussen erfelijke en niet-erfelijke vormen van kanker weinig verschil, behalve dan dat bij erfelijke vormen die eerste mutatie al bij geboorte in alle cellen aanwezig is⁽¹⁶⁾. Nowell ging er van uit dat het optreden van verdere mutaties en de selectie op tumorgroei een zuiver toevalsproces was. Dat is ook zo, maar het is zeer voorstelbaar dat het genenpakket dat een patiënt bij geboorte heeft meegekregen de *snelheid* waarmee dit proces optreedt kan beïnvloeden. Het eiwit dat wordt gecodeerd door het BRCA2 gen speelt een rol bij het repareren van een specifiek type

DNA schade, de zogenaamde dubbelstrengs DNA-breuken. Reparatie van DNA schade is belangrijk omdat het de ontsporing van een cel als tumor cel tegengaat. In de cel voert het BRCA2 eiwit die functie uit in samenspel met een groot aantal andere eiwitten, één daarvan is het Rad51 eiwit. Het is gebleken dat sommige mensen in het Rad51 gen een genetische variant hebben waardoor dit gen iets minder sterk tot expressie komt. Wanneer een vrouw nu drager is van én een BRCA2-mutatie, én die variant in Rad51, dan blijkt zij op jongere leeftijd borstkanker te krijgen dan een vrouw die weliswaar ook een BRCA2-mutatie draagster is, maar die die Rad51-variant niet heeft⁽¹⁷⁾.

De beslissing of, en hoe vaak een cel moet gaan delen is afhankelijk van signalen uit zijn omgeving. Deze signalen zijn vaak hormonaal van aard. Genen die bloedhormoonspiegels beïnvloeden kunnen dus ook de kans op gen-mutaties beïnvloeden, en daarmee de kans op het ontstaan van kanker. De kans op borstkanker wordt beïnvloed door de leeftijd bij eerste zwangerschap, leeftijd bij eerste menstruatie, en leeftijd van menopauze⁽¹⁸⁾. Dit bepaalt namelijk de duur en mate waarin het borstweefsel wordt blootgesteld aan hormonale factoren. Dit effect is meetbaar in de algemene bevolking, maar ook bij BRCA1 of BRCA2 draagsters⁽¹⁹⁾. Er is hier dus sprake van een interactie van genetische en *lifestyle* factoren. Ook als de ziekte maar door één gen-defect lijkt te worden veroorzaakt, hebben andere factoren dus een invloed op de ontstaansgeschiedenis ervan. De relatie tussen genotype en fenotype is ook voor de zogenaamde monogene aandoeningen complexer dan de naam suggereert.

Hiermee zijn we beland op het terrein van het multifactoriële model voor ziekte, en daarmee is ook de epidemiologie in mijn betoog geslopen. Genetici noemen het multifactoriële model ook wel het polygene model voor ziekte⁽²⁰⁾. In dit model werken meerdere genen met elkaar samen om een bepaald ziektebeeld te veroorzaken. Maar hiermee ontkennen zij eigenlijk de rol van de omgevingsfactor. Een stammenstrijd, want epidemiologen hebben erfelijkheid en genen altijd weer als een vervelende storende factor genegeerd. Veel mensen associëren epidemiologie met epidemie, een *acute* uitbraak van een bepaalde ziekte, meestal van infectieuze aard. Inmiddels slaat het concept vooral op een sterk verhoogde *frequentie*, aangezien sommige epidemieën zich ook nogal sluipenderwijs kunnen manifesteren. Men denke aan de huidige problematiek rond vetzucht, hart- en vaatziekten, en het met roken geassocieerde longkanker. Dat hier sprake is van regelrechte epidemieën is inmiddels onomstreden.

Hoewel Hippocrates de term epidemie al bijna 2400 jaar geleden geïntroduceerd heeft, is de epidemiologie als discipline een jonge wetenschap. Pas sinds de jaren zestig van de vorige eeuw zijn er afdelingen met die naam verschenen op universiteiten en academische ziekenhuizen. Volgens de epidemiologen MacMahon en Trichopoulos wordt de geschiedenis van de epidemiologie vooral gekenmerkt door de ontwikkeling van vijf ideeën⁽²¹⁾. Ten eerste, het ontstaan van ziekte bij mensen is gere-

lateerd aan de *omgeving* waarin we leven; ten tweede, het *tellen* van natuurlijke fenomenen zou wel eens instructiever kunnen zijn dan het observeren ervan; ten derde, natuurlijke experimenten kunnen worden benut om ziekte-oorzaken te bestuderen; ten vierde, dit soort natuurlijke experimenten komen vaker voor dan we denken en vormen een weergave van de enorme heterogeniteit van de menselijke ervaringswereld; ten vijfde, échte experimenten kunnen in een beperkt aantal specifieke gevallen worden uitgevoerd op menselijke populaties. Uiteindelijk wil de epidemiologie door middel van kennis over het vóórkomen en het natuurlijk beloop van een ziekte in de samenleving, de oorzaken voor het ontstaan van die ziekte beter begrijpen. In de *genetische* epidemiologie wordt daar nog een idee aan toegevoegd, namelijk dat de genetische samenstelling van elk individu mede bepalend is voor de ziekten die deze persoon zal ontwikkelen tijdens zijn of haar leven. Hierdoor vertoont dit vakgebied grote overlap met de populatie genetica.

Omdat een mensenleven nu eenmaal vrij kort is zijn wij geneigd het concept 'familie' te laten beginnen – of ophouden, het is maar net hoe je het bekijkt – bij onze grootouders. Onze overgrootouders hebben wij meestal niet bewust meegemaakt, laat staan onze bet-overgrootouders. Maar u weet natuurlijk ook wel dat zij een vader en moeder hebben gehad. Er bestaat een enthousiaste club amateur genealogen die er plezier in scheppen hun familiewortels zover mogelijk terug te zoeken, sommigen in de stille hoop een voorouder van adellijke bloede te ontdekken. Wanneer we voor een willekeurig persoon het aantal potentiële voorouders uitrekenen komen we al gauw boven het huidige aantal wereldbewoners uit. Immers, u heeft 4 grootouders, 8 overgrootouders, 16 bet-overgrootouders, enzovoort enzovoort. Met zo'n 32 generaties terug zitten we al boven de 6 miljard. Aangenomen dat we elke 25 jaar een nieuwe generatie hebben is dat maar 800 jaar geleden. En dat zijn dan alleen nog maar de voorouders van uzelf! In werkelijkheid leefden er 800 jaar geleden maar een paar honderd miljoen mensen op onze planeet. Het kan dus niet anders dan dat velen van ons een beperkt aantal gemeenschappelijke voorouders hebben. De meer bijbelvasten onder ons zullen hierin onmiddellijk het Adam-en-Eva verhaal herkennen. Maar de bioloog Theodosius Dobzhansky schreef in de vorige eeuw al dat niets in de biologie begrepen kan worden behalve in het licht van de evolutie. Hoe aantrekkelijk de Adam-en-Eva-metafoor ook is, het is een antropocentrisch concept dat evolutionair bezien volstrekt betekenisloos is. Evolutie is een continu proces, niet iets dat ophield, of juist met een schone lei begon toen de moderne mens ten tonele verscheen. U accepteert zonder problemen dat uw grootouders de gemeenschappelijke voorouders zijn van uzelf en uw neef, maar beseft u wel dat uw genenpakket zeer waarschijnlijk ook sporen bevat van Hugenoten, Spanjaarden, Vikingen, en Hunnen? Evenzo kunnen wij nog verder terug gaan in de tijd en sporen van orang-oetangs ontdekken! Nochtans hebben velen nog steeds moeite met het concept dat mensen en muizen ook een gemeenschappelijke voorouder hebben, evenals mensen en fruitvliegjes, en mensen en bakkersgist. Wie niet overtuigd is vergelijk de genetische codes van die

organismen – het is allemaal vrij beschikbaar via internet. Voor een moslim fundamentalist is het waarschijnlijk onverteerbaar dat zijn DNA voor 99,99% overeenkomt met dat van een willekeurige sefardische Jood. Het gegeven dat zijn genen ook sterk lijken op die van een varken zal door hem als compleet weerzinwekkend worden ervaren. Helaas, de biologie houdt nu eenmaal geen rekening met dat soort sentimenten. De vraag wanneer de gemeenschappelijke voorouders van de huidige Nederlandse bevolking leefden is dus onzinnig, want afhankelijk van naar welke personen en naar welk stukje DNA we kijken kan dit even goed 300, 3000, of 3 miljoen jaar geleden zijn!

Maar ik dwaal af. Ik wilde u graag een beeld schetsen van de evolutionaire geschiedenis van de mens omdat dit verklaart waarom er sterke genetische verwantschappen bestaan tussen mensen, maar ook, paradoxaal genoeg, een enorme genetische diversiteit⁽²²⁾. Juist om die paradox is het ons nu te doen in de genetische epidemiologie. Want hoewel wij genetisch elk unieke individuen zijn – met uitzondering van ééneiige tweelingen uiteraard – hebben wij genetisch ook veel gemeen. En zoals de klassieke epidemiologie verbanden probeert te leggen tussen bijvoorbeeld menselijk handelen en het vóórkomen van ziekten, zo wil de genetische epidemiologie dat doen tussen genetische variatie en ziekte. De borstkanker familie illustreert dit weer. Terwijl alle personen in deze familie hun unieke genetische samenstelling hebben, delen alle patiënten tenminste één klein stukje van het 17^e chromosoom met elkaar, namelijk dat stukje waarin de mutatie in het BRCA1-gen gelegen is.

Wij zullen nu even stilstaan bij die genetische diversiteit. Uw DNA verschilt dus ongeveer 0,01% met dat van mij. Dat lijkt verwaarloosbaar weinig, maar omdat ons complete diploïde genoom uit 6 miljard basen bestaat betreft het toch zo'n 600.000 verschillen. Zo kan er in een bepaald stuk DNA bij u een andere base zitten, of een base teveel of te weinig. Wanneer we uw DNA nu vergelijken met dat van uw buurman, in plaats van met dat van mij, vinden we dan dezelfde 600.000 verschillen? Nee, voor een deel natuurlijk wel, maar we vinden ook weer andere, nieuwe verschillen. Sommige verschillen komen dus vaker voor in onze populatie dan andere. Indien we over de complete genetische code van alle 6 miljard mensen op aarde zouden beschikken, hoeveel verschillen zouden we dan vinden? Er is geen mens die dat weet, hoewel genetici maar wat graag over die gegevens zouden willen kunnen beschikken, zeker als daar ook nog informatie in zou zitten over welke ziekten al die mensen gekregen hebben. Alle gegevens over genetische variatie tussen mensen worden beheerd in gevensbestanden die via het internet voor iedereen toegankelijk zijn. Inmiddels bevatten die tezamen zo'n 2,5 miljoen varianten. Dat lijkt veel, maar er zijn goede aanwijzingen dat dit nog maar het topje van de spreekwoordelijke ijsberg is. Het gekke is, dat naarmate een variant zeldzamer is, er meer van zulke varianten zullen bestaan. U kunt dat vergelijken met de welvaartsverdeling in India: hoe lager het inkomen, des te meer mensen die daarvan moeten rondkomen. Méér dan driekwart van de mensen moet

rondkomen van 1 euro per dag. Evenzo luidt een voorzichtige schatting dat van alle genetische varianten die in de wereldbevolking voorkomen, meer dan 80% uiterst zeldzaam is⁽²²⁾. En met zeldzaam bedoelen we dan dat zij in minder dan 1 op de 100 mensen kan worden aangetroffen. De meeste van die zeldzame variaties zijn namelijk recent ontstaan, tijdens de enorme groei van het aantal mensen gedurende de afgelopen paar honderd jaar. Al met al zouden we niet verbaasd moeten zijn indien er meer dan 100 miljoen genetische varianten blijken te bestaan in de wereldbevolking.

Maar is al die genetische variatie wel relevant voor het ontstaan van ziekten die vaak voorkomen in onze samenleving, zoals kanker, of hart- en vaatziekten? Erfelijke ziekten worden veroorzaakt door gen-veranderingen die leiden tot een afwijkende gen-expressie. Aangezien genen en hun regulerende domeinen maar zo'n 5% van al ons DNA beslaan, zal dat, *mutatis mutandis*, ook gelden voor de genetische variatie die een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van ziekte. Hoe vaak komt nu bijvoorbeeld de mutatie voor die ik eerder beschreef in het voorbeeld van een familie met erfelijk borstkanker? Stel dat die mutatie net ontstaan is in één van de zaadcellen van overgrootvader, dan zijn er maar een paar van zijn nakomelingen, zeg 10, drager van deze mutatie. Tien van de 6 miljard mensen, een wel hele zeldzame genetische variant dus! Maar stel dat deze mutatie 10.000 jaar geleden ontstaan is, en zich zonder al te veel problemen heeft kunnen verspreiden, omdat het levensbedreigende borstkanker nu eenmaal meestal pas ontstaat nadat een vrouw haar kinderen al gekregen heeft. In dat geval zouden veel meer patiënten drager kunnen zijn van deze mutatie, en deze patiënten zouden allemaal dezelfde voorouders hebben gehad. Voor beide scenario's zijn voorbeelden gevonden in het BRCA1 gen, ook door ons laboratorium^(23,24). Er zijn nu wereldwijd meer dan 1500 verschillende mutaties in dit gen bekend⁽³⁶⁾. Sommige van deze mutaties zijn heel vaak aangetroffen in verschillende borstkanker families, maar de meeste zijn zo zeldzaam dat ze maar één keer gevonden zijn.

Nu zult u zeggen: allemaal aardig professor, maar is het niet belangrijker dat je in families met erfelijk borstkanker zo'n mutatie überhaupt kunt vinden? Inderdaad, dat is zo, alleen blijkt dat, hoezeer de DNA Diagnostiek ook zijn best doet, we dit in de praktijk maar bij ongeveer 15% van de families kunnen vaststellen^(25,26). Zijn onze DNA testen niet gevoelig genoeg? Dat lijkt niet het geval. Als we al iets missen, is dat hooguit een klein percentage. Als een DNA-test negatief is, is het waarschijnlijker dat we het verkeerde gen getest hebben. Voor erfelijk borstkanker worden nu twee genen onderzocht, voor erfelijk darmkanker zelfs vier. Ik breng nog even in herinnering dat een vrouw met een eerstegraads-familielid met borstkanker een tweemaal verhoogd risico heeft om zelf borstkanker te krijgen. Alle mutaties in de bekende genen BRCA1 en BRCA2 verklaren ten hoogste maar een kwart van dit risico⁽²⁷⁾. Voor darmkanker geldt een vergelijkbaar verhaal. Het lijkt er dus sterk op dat er nog andere genen moeten zijn die dit familiale risico veroorzaken. Er zijn aanwijzingen dat mutaties in deze genen wellicht niet altijd aanleiding zullen geven tot families waarin veel borstkanker

voorkomt. De epidemiologen Peto en Mack hebben enkele jaren geleden gekeken naar het ontstaan van borstkanker bij gezonde ééneiige tweelingen van borstkanker patiënten, en bij vrouwen die al een keer borstkanker hadden gehad⁽²⁸⁾. Bij die laatste groep ging het om een tumor in de andere borst, het zogenaamde contralaterale mammacarcinoom. Wat opviel was dat de ééneiige tweelingen ongeveer twee keer zo vaak borstkanker kregen als de patiënten dat kregen in de andere borst. In beide gevallen gaat het hier om genetisch identieke situaties ten aanzien van het weefsel waarin de tumor ontstaat. Peto en Mack concludeerden hieruit dat wellicht de *meerderheid* van alle borsttumoren in de bevolking ontstaat bij een kleine *minderheid* van vrouwen die er genetisch gevoelig voor is. Ook andere tweelingstudies hebben erop gewezen dat ongeveer éénderde van alle borstkanker patiënten een genetische oorzaak heeft⁽²⁹⁾. Vergelijk deze schattingen nu weer met de reeds eerder genoemde waarneming dat maar 13% van alle patiënten met borstkanker een familiale achtergrond heeft. Dan volgt hieruit dat een flink deel van alle borstkanker patiënten wel door genetische aanleg borstkanker gekregen heeft, maar geen familiale belasting kent. In die gevallen *lijkt* het dus niet erfelijk, maar is het *wél* genetisch.

Hoe moeten we die genen vinden, als zij ook een rol spelen bij patiënten die geen familiale achtergrond hebben voor kanker? Bij afwezigheid van een duidelijk overervende ziekte, hebben wij niets om de chromosoomovererving, zoals we die meten in het laboratorium, mee te vergelijken. Echter, zoals twee borstkanker patiënten in een familie een genetisch defect met elkaar delen, zo zou dat ook kunnen gelden voor twee willekeurige patiënten. Ik heb al uitgelegd dat wij allen onderling veel genetische verschillen vertonen, maar dat wij ook veel variatie met elkaar delen. Hoe sterk twee *willekeurige* borstkanker patiënten genetisch op elkaar lijken zal ervan af hangen hoe die genen erfelijke predispositie veroorzaken. Eén theorie zegt dat *frequent* voorkomende variatie in deze genen hele lage risico's veroorzaakt⁽³⁰⁾. Als gevolg zullen veel mensen die variant wel dragen, maar niet tot uiting brengen. We verwachten dan dat we zo'n variant bij borstkanker patiënten significant vaker zullen aantreffen dan bij een groep gezonde vrouwen. Dit is met huidige laboratorium-technieken goed uitvoerbaar op relatief kleine groepen patiënten en controles. Naar dit type onderzoek wordt momenteel dan ook verschrikkelijk veel onderzoeksgeld gesluisd, in het kader van vele uiteenlopende volksziekten zoals hart- en vaatziekten, reuma, artrose, en kanker. Echter, er is een alternatief model, één waar onderzoekssubsidieaanvragen begrijpelijkerwijs veel minder aandacht aan besteden. Dit model gaat uit van de mogelijkheid dat er heel veel verschillende variaties in ziekte-genen kunnen bestaan, die eveneens allemaal een laag ziekte-risico geven^(22,31). Echter, elk van die varianten is heel zeldzaam, maar omdat het er heel veel zijn kunnen zij bij elkaar opgeteld toch een substantiële bijdrage leveren aan het ontstaan van bijvoorbeeld borstkanker. Veel kleintjes maken één grote. Juist omdat deze varianten zo zeldzaam zijn, zullen we tienduizenden patiënten en gezonde mensen moeten analyseren om een verschil in prevalentie aan te tonen. Niet alleen een uiterst kostbaar, maar bovendien ook logis-

tiek een nauwelijks realiseerbaar project. Welk model benadert de werkelijkheid het best? Ik weet het niet, vermoedelijk zijn ze allebei een beetje waar. Maar de wens is de vader van de gedachte, en ik vrees dan ook dat van alle projectvoorstellen die beloofden 80% kans op succes te hebben bij het vinden van ziektegenen, een teleurstellend klein percentage die belofte ook daadwerkelijk ingelost heeft.

En als we nu maar wisten wélke genetische varianten we moesten onderzoeken, dan zou het nog relatief simpel zijn. De vraag goed stellen is hem half beantwoorden, schreef Aristoteles al in de 4^e eeuw voor Christus. Maar ik heb u een beeld geschetst van het bestaan van tientallen miljoenen varianten in de menselijke populatie. Zelfs als maar een paar procent daarvan relevant is voor ziekte, hoe moeten wij uit die tienduizenden overblijvende kandidaat-varianten een verantwoorde keus maken? Als u het weet, mag u het zeggen. Dit is namelijk hét grote strijdpunt op dit moment onder onderzoekers die zich bezighouden met de genetica van multifactoriële ziekten^(31,32). Wij zullen eerst veel meer moeten leren wat het effect is van genetische variatie op het functioneren van een gen, hoe genen interacterende netwerken vormen, en hoe veranderingen in die netwerken bijdragen aan het ziektebeeld. Daarbij zijn diermodellen en recente technologische ontwikkelingen om duizenden genen tegelijkertijd te kunnen analyseren, van cruciaal belang. Zo is Maaïke Vreeswijk in onze groep nu begonnen met het bestuderen van genen betrokken bij DNA schade herstel: is het expressie patroon van deze genen in respons op kunstmatig aangebrachte DNA schade anders in cellen van borstkanker patiënten dan in cellen van gezonde personen? De eerste resultaten lijken erop te wijzen dat borstkanker patiënten een iets minder goed functionerend DNA schade herstel mechanisme hebben. Ook ligt er nog veel informatie verborgen in de genetische samenstelling van tumoren⁽³³⁾. Als genen verdubbeld zijn in het tumor DNA, of juist verloren zijn gegaan, betreft het dan het vaderlijke of het moederlijke exemplaar, en hoe verhoudt zich dat tot de expressie van beide exemplaren in normale cellen? De biostatistiek, waarmee wij gegevens van dergelijke uiteenlopende aard kunnen verwerken, is ook nog volop in ontwikkeling. Pas als we uit dergelijk onderzoek enige duidelijkheid hebben over de betrokkenheid van bepaalde genen en hun interacties lijkt het statistisch interessant te worden verder onderzoek te doen naar het kanker risico dat die genen veroorzaken. *Reculer pour mieux sauter*, dus. Tenslotte zijn er nog steeds families bekend waarin wel veel borst- of darmkanker voorkomt, maar waarin de rol van alle bekende genen met vrij grote zekerheid is uitgesloten door mutatie-onderzoek. Juul Wijnen en Rogier Oldenburg in onze groep proberen door middel van koppelingsonderzoek en genetisch onderzoek in de tumoren, in deze families aanwijzingen voor nieuwe genen te vinden⁽³⁴⁾.

Waarom ik? Met deze vraag ben ik mijn oratie begonnen. Een klein gedeelte van alle borst- en darmkanker patiënten krijgt daar nu een duidelijk antwoord op: er is een gen-mutatie gevonden. Voor hen is het geen toeval meer, of “pech gehad”, hoewel zij er ook niks aan kunnen doen dat ze de mutatie gekregen hebben. De Hollywood

science fiction-film “GATTACA” opent met een scène waarin van een zo juist geboren jongetje, de hoofdrolspeler van de film, een druppeltje bloed wordt geanalyseerd. Een minuut later rolt de uitslag van zijn DNA patroon uit het apparaat, en ik paraphraseer: kans op schizofrenie – 7%, kans op alcohol verslaving – 22%, kans op hartstoornissen – 41%, kans om voor het 50^{ste} te overlijden – 64%. Conclusie: afgekeurd. Zal er ooit zo’n genenpaspoort komen? Zeg nooit “nooit”, want onze moraal hieromtrent ligt nu eenmaal niet voor eeuwig vast, maar ik denk het niet. Nog afgezien van de onwenselijkheid van genetische discriminatie, zal het buitengewoon moeilijk blijken om op basis van DNA profielen zulke nauwkeurige persoonlijke risicoschattingen te doen. Ik durf er een fles goede whisky op te verwedden dat wanneer ik met pensioen ga – en volgens de plannen van het huidige kabinet zal dat over tenminste 21 jaar zijn – wij dan nog niet één multifactoriële ziekte genetisch compleet in kaart gebracht hebben. In de tweede plaats, wat moeten we met al die informatie? Ik voorzie wat dat betreft voorlopig nog een grote rol voor de klinische genetica. Alleen in de context van een familiale achtergrond voor specifieke aandoeningen blijft het zinvol om mensen voor te lichten over hun erfelijke risico’s. Screenen van de hele bevolking op bepaalde genetische risico’s zal alleen acceptabel zijn indien er door gedragsverandering of goedkope medicatie primaire preventie mogelijk is. Ook zal het testen van genetische varianten die kunnen voorspellen hoe mensen zullen reageren op bepaalde therapieën acceptabel blijken. Dit zal een bijdrage leveren aan de voortschrijdende individualisering van medische zorg. Als onderzoeker zijn wij natuurlijk wél geïnteresseerd in dat subtiele samenspel van genen. Dit zal ons meer inzicht verschaffen over het ontstaansmechanisme van kanker, hetgeen weer aanknopingspunten zal bieden voor het ontwikkelen van nieuwe behandelstrategieën.

Dames en heren, aan het eind van mijn betoog gekomen is het mij een genoegen enkele woorden van dank uit te spreken.

Mijnheer de rector magnificus, leden van het college van bestuur. Ik dank u voor het in mij gestelde vertrouwen door mij als bijzonder hoogleraar aan deze universiteit te benoemen. Voorts gaat mijn dank uit naar de leden van het bestuur van de Nijbakker-Morra Stichting en de leden van het Curatorium van deze bijzondere leerstoel, die deze benoeming ondersteund en mogelijk gemaakt hebben.

Professor Cornelisse, beste Cees. Weinigen zullen verbaasd zijn als ik jou mijn mentor noem. Ruim 20 jaar werken wij reeds samen aan de genetica van borstkanker en iets korter aan de genetica van het paraganglioom, en de weerklink die onze ideeën bij elkaar vinden ervaar ik nog dagelijks als buitengewoon stimulerend. Jij leerde mij binnen een medische faculteit als bioloog te blijven denken.

Professor Fleuren, beste Gertjan. Hoewel de Pathologie in mijn betoog vandaag

geen erg prominente rol heeft gespeeld, betekent dat niet dat ik mij op de Pathologie niet thuis voel. Het tegendeel is het geval, en ik heb grote waardering voor de wijze waarop je als hoofd van de afdeling Pathologie de kerntaken zorg, onderwijs en onderzoek weet te combineren en binnen de financiële kaders weet te houden.

Professor Van Ommen, beste Gert-Jan. Ons vakgebied maakt momenteel een turbulente periode door, waarin we moeten omschakelen naar de nieuwe mogelijkheden die ons worden geboden nu het Humane Genoom Project is afgerond. Van genetica naar genomics. Ik ben je dankbaar dat jij in dit kader de tumorgenetica onderdak biedt.

Dr. Tollenaar, Dr. Van Asperen, beste Rob en Christi. Wij hebben de afgelopen 8 jaar buitengewoon plezierig samengewerkt aan de borstkanker populatiestudie, PRO-SPECT, of ORIGO, of wat voor afkorting we er dan ook nog aan zullen geven. Mensen zoals jullie, werkzaam als clinicus en met een sterke betrokkenheid bij het kankeronderzoek, zijn voor het LUMC onontbeerlijk.

Professor Breuning, Dr. Vasen, Dr. Morreau, beste Martijn en beide Hansen. Ik ben jullie dankbaar voor jullie onvermoeibare enthousiasme en inzet bij onze speurtocht naar de factoren die erfelijk borst- en darmkanker veroorzaken.

Dames en heren huidige en vroegere medewerkers en studenten van de onderzoekslijn tumor genetica binnen de Pathologie en Humane Genetica. De mij nog gegeven tijd staat me niet toe jullie allemaal met name te noemen. Het moderne medisch onderzoek gebeurt nu eenmaal al lang niet meer door enkelingen, en jullie aantal loopt na 15 jaar onderzoek in dit veld in de enkele tientallen. Ik ben jullie veel dank verschuldigd voor hetgeen ons laboratorium heeft mogen betekenen op het gebied van onderzoek aan erfelijke tumoren. Het was en is een groot voorrecht met jullie wetenschappelijk onderzoek te mogen bedrijven.

Geachte patiënten en uw familieleden. In het laboratorium spreken we wel van een “mooie informatieve familie”, als er veel patiënten in voorkomen waarvan we ook DNA-materiaal hebben kunnen verzamelen. We gaan daarbij dan voorbij aan het leed dat u doormaakt. Ik hoop dat u ons die beroepsdeformatie wilt vergeven en blijft doorgaan ons uw medewerking te verlenen, want zonder zijn wij snel uitgesproken.

Dames en heren studenten. Een carrière als academisch onderzoeker in de genetica is niet meer zo makkelijk te realiseren als 20 jaar geleden. Robots nemen het werk in toenemende mate over en het individu dreigt te verdrinken in gigantische databestanden en internationale megaprojecten. Er is grote behoefte aan een nieuw type mens, *Homo sapiens informaticus*, die pas aan het begin van zijn evolutie staat. Aan ons de

taak u in die ontwikkeling te begeleiden, aan u de taak om die uitdaging aan te nemen.

Lieve ouders, lieve Heleen, lieve Joyce en Marc. Ik prijs mij gelukkig dat ik deze dag met jullie mag delen. Jullie maken het allemaal de moeite waard!

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MMA, Wagner A, Dukel L, Devilee P, Van den Ouweland AMW, Van Geel AN, Klijn JGM (2000) Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet*, 355: 2015-2020.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001) Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet*, 358: 1389-1399.
3. Anonymous (2000) The end of the beginning. *Nature Genet*, 25: 363-364.
4. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett L, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow P, Norris F, Meera Khan P, Morrison P, Rosteck P, Lai M, Barrett J, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar R, Kamb A, Wiseman R, Skolnick M (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266: 66-71.
5. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G, Barfoot R, Hamoudi R, Patel S, Rice C, Biggs P, Hashim Y, Smith A, Connor F, Arason A, Gudmundsson J, Ficenec D, Kelsell D, Ford D, Tonin P, Bishop DT, Spurr NK, Ponder BAJ, Eeles R, Peto J, Devilee P, Cornelisse CJ, Lynch H, Narod S, Lenoir G, Egilsson V, Barkardottir RB, Easton DF, Bentley DR, Futreal PA, Ashworth A, Stratton MR (1995) Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378: 789-792.
6. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57-70.
7. Garcia-Enguidanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Dominguez-Rojas V (2002) Risk factors in miscarriage: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 102: 111-119.
8. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struewing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S, Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Birch JM, Lindblom A, Stoppa-Lyonnet D, Bignon Y, Borg A, Hamann U, Haites N, Scott RJ, Maugard CM, Vasen H, Seitz S, Cannon-Albright LA, Schofield A, Zelada-Hedman M, Breast Cancer Linkage Consortium (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet*, 62: 676-689.

9. Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G, Taal BG, Moller P, Wijnen JT (2001) MSH2 mutation carriers are at higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol*, 19: 4074-4080.
10. Hogervorst F, Cornelis R, Bout M, Van Vliet M, Oosterwijk J, Olmer R, Bakker B, Klijn J, Vasen H, Meijers-Heijboer H, Menko F, Cornelisse C, Den Dunnen J, Devilee P, Van Ommen G-J (1995) Rapid detection of BRCA1 mutations by the Protein Truncation Test. *Nature Genet*, 10: 208-212.
11. Ford D, Easton D, Bishop D, Narod S, Goldgar D, Breast Cancer Linkage Consortium (1994) Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet*, 343: 692-695.
12. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton CH, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjakoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72: 1117-1130.
13. Unwin SD (2003): *The Probability of God: A Simple Calculation That Proves the Ultimate Truth*. Crown Forum, New York. (ISBN: 0-7615-2684-6).
14. Nowell PC (1976) The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*, 194: 23-28.
15. Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87: 159-170.
16. Knudson AG (1993) Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90: 10914-10921.
17. Levy-Lahad E, Lahad A, Eisenberg S, Dagan E, Paperna T, Kasinetz L, Catane R, Kaufman B, Beller U, Renbaum P, Gershoni-Baruch R (2001) A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 3232-3236.
18. Clamp A, Danson S, Clemons M (2002) Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol*, 3: 611-619.
19. Narod S (2002) Modifiers of risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Nature Reviews Cancer*, 2: 113-123.

20. Pharoah PDP, Antoniou A, Bobrow M, Zimmern RL, Easton DF, Ponder BAJ (2002) Polygenic susceptibility to breast cancer and implications for prevention. *Nature Genet*, 31: 33-36.
21. MacMahon B, Trichopoulos D (1996): *Epidemiology: principles and methods*. Little, Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London. (ISBN: 0-316-54222-9).
22. Wright A, Charlesworth B, Rudan I, Carothers A, Campbell H (2003) A polygenic basis for late-onset disease. *Trends Genet*, 19: 97-106.
23. Peelen T, Van Vliet M, Petrij-Bosch A, Mieremet R, Szabo C, Van den Ouweland AMW, Hogervorst F, Brohet R, Ligtenberg MJL, Teugels E, Van der Luijt R, Van der Hout AH, Gille JJP, Pals G, Jedema I, Olmer R, Van Leeuwen I, Newman B, Plandsoen M, Van der Est M, Brink G, Hageman S, Arts PJW, Bakker MM, Willems HW, Van der Looij E, Neyns B, Bonduelle M, Jansen R, Oosterwijk JC, Sijmons R, Smeets HJM, Van Asperen CJ, Meijers-Heijboer H, Klijn JGM, De Greve J, King MC, Menko FH, Brunner HG, Halley D, Van Ommen G-JB, Vasen HFA, Cornelisse CJ, Van 't Veer LJ, De Krijff P, Bakker E, Devilee P (1997) A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet*, 60: 1041-1049.
24. Petrij-Bosch A, Peelen T, Van Vliet M, Van Eijk R, Olmer R, Drüsedau M, Hogervorst FBL, Hageman S, Arts PJW, Ligtenberg MJL, Meijers-Heijboer H, Klijn JGM, Vasen HFA, Cornelisse CJ, Van 't Veer LJ, Bakker E, Van Ommen G-JB, Devilee P (1997) BRCA1 genomic deletions are major founder mutations in Dutch breast cancer patients. *Nature Genet*, 17: 341-345.
25. Ligtenberg MJ, Hogervorst FB, Willems HW, Arts PJ, Brink G, Hageman S, Bosgoed EA, Van der Looij E, Rookus MA, Devilee P, Vos EM, Wigbout G, Struycken PM, Menko FH, Rutgers EJ, Hoefsloot EH, Mariman EC, Brunner HG, Van 't Veer LJ (1999) Characteristics of small breast and/or ovarian cancer families with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. *Br J Cancer*, 79: 1475-1478.
26. Verhoog LC, Van den Ouweland AMW, Berns E, Veghel-Plandsoen MM, Van Staveren IL, Wagner A, Bartels CCM, Tilanus-Linthorst MMA, Devilee P, Seynaeve C, Halley DJJ, Niermeijer MF, Klijn JGM, Meijers HH (2001) Large regional differences in the frequency of distinct BRCA1/BRCA2 mutations in 517 Dutch breast and/or ovarian cancer families. *Eur J Cancer*, 37: 2082-2090.
27. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, Easton DF, Evans C, Deacon J, Stratton MR (1999) Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91: 943-949.

28. Peto J, Mack TM (2000) High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nature Genet*, 26: 411-414.
29. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*, 343: 78-85.
30. Lander E, Schork N (1994) Genetic dissection of complex traits. *Science*, 265: 2037-2048.
31. Weiss KM, Terwilliger JD (2000) How many diseases does it take to map a gene with SNPs? *Nat Genet*, 26: 151-157.
32. Botstein D, Risch N (2003) Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet*, 33 Suppl:228-37.: 228-237.
33. Balmain A, Gray J, Ponder B (2003) The genetics and genomics of cancer. *Nature Genet*, 33 Suppl. S: 238-244.
34. Thompson D, Szabo CI, Mangion J, Oldenburg RA, Odefrey F, Seal S, Barfoot R, Kroeze JK, Teare D, Rahman N, Renard H, Mann G, Hopper JL, Buys SS, Andrulis IL, Senie R, Daly MB, West D, Ostrander EA, Offit K, Peretz T, Osorio A, Benitez J, Nathanson KL, Sinilnikova OM, Olah E, Bignon YJ, Ruiz P, Badzioch MD, Vasen HFA, Futreal AP, Phelan CM, Narod SA, Lynch HT, Ponder BAJ, Eeles RA, Meijers HH, Stoppa LD, Couch FJ, Eccles DM, Evans DG, Chang CJ, Lenoir G, Weber BL, Devilee P, Easton DF, Goldgar DE, Stratton MR (2002) Evaluation of linkage of breast cancer to the putative BRCA3 locus on chromosome 13q21 in 128 multiple case families from the Breast Cancer Linkage Consortium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99: 827-831.
35. Nederlandse Kankerregistratie Online. <http://www.ikc.nl/vvik/index.html>
36. Breast Cancer Information Core (BIC). An Open Access On-Line Breast Cancer Mutation Data Base. <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>