

Lynch  
Polyposis

Contactblad

Jaargang 10 • nummer 1 • september 2023 • [www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl)



- Zeist: Landelijke Contactdag zaterdag 11 november
- Esther Korpershoek, Anja Wagner & Erik-Jan Dubbink:  
Info: Polyposis, Lynch & PJS
- ‘DNA special met bijzondere informatie’

# Belangrijke adressen

## Stichting Lynch Polyposis

Stichting Lynch Polyposis wil er zijn om mensen die geraakt zijn door Lynch en Polyposis te vinden, te verbinden, te informeren en om gezamenlijk de kwaliteit van het leven te bevorderen, voor patiënten en hun naasten.

## Colofon

Lynch Polyposis Contactblad  
redacteur@lynch-polyposis.nl  
Drakensteynlaan 18  
4371 TG Koudekerke  
0118-552785

Redactieteam  
Suzanne Bos  
Gaby van IJsseldijk, adviseur  
Jurgen Seppen  
Carol Richel  
Dick de Ruiter, hoofdredacteur

### Deadline aanleveren kopij:

28 februari: maartnummer  
31 mei: juninummer  
31 augustus: septembernummer  
30 november: decembernummer

### NB:

De redactie heeft het recht ingezonden artikelen te weigeren, in te korten of aan te passen.

### Disclaimer

Het Lynch Polyposis Contactblad is met grote zorgvuldigheid samengesteld. Voor mogelijke onjuistheden en/of onvolledigheden kan Stichting Lynch Polyposis geen aansprakelijkheid aanvaarden, evenmin kunnen aan de inhoud rechten worden ontleend.

### Contactpersonen Lynch Lotgenotencontact

0118-552785 Dick de Ruiter  
06-48375414 Wim Vugts

### Contactpersonen Polyposis Lotgenotencontact

0475-328720 Ans Dietvorst  
053-4356921 Henk Brendel (oost NL.)

### Contactpersonen Peutz-Jeghers Lotgenotencontact

Richard Groen  
richard.groen@lynch-polyposis.nl

### Contactpersonen Jongeren

Elsa van Liere  
jongeren@lynch-polyposis.nl

### Coverfoto:

Esther Korpershoek,  
Anja Wagner, Erik-Jan Dubbink  
Erasmus MC, Rotterdam

## Bestuur Stichting Lynch Polyposis

Voorzitter, Ron van Roijen  
ron.van.roijen@lynch-polyposis.nl

Secretaris, vacant  
secretaris@lynch-polyposis.nl

Penningmeester, Ton Bunnik  
penningmeester@lynch-polyposis.nl

Vertegenwoordiger Lynch, Jurgen Seppen  
jurgen.seppen@lynch-polyposis.nl

Vertegenwoordiger Polyposis, Ans Dietvorst  
ans.dietvorst@lynch-polyposis.nl

Communicatie, Gaby van IJsseldijk  
gaby.van.ijsseldijk@lynch-polyposis.nl

## Vrijwilligersraad

Redactie, Dick de Ruiter  
dick.de.ruiter@lynch-polyposis.nl

Communicatie, Wim Vugts  
wim.vugts@lynch-polyposis.nl

Peutz Jeghers, Richard Groen  
richard.groen@lynch-polyposis.nl

Frans-Willem van de Sande  
frans-willem.van.de.sande@lynch-polyposis.nl

Syl Torensma  
syl.torensma@lynch-polyposis.nl

Carol Richel  
Carol.Richel@lynch-polyposis.nl

Jongeren coördinator, Elsa van Liere  
elsa.van.liere@lynch-polyposis.nl

Wietske Manshanden  
wietske.manshanden@lynch-polyposis.nl

Sylvana Manshanden  
sylvana.manshanden@lynch-polyposis.nl

Marcia Hamers  
marcia.hamers@lynch-polyposis.nl

Simone Schoonen  
simone.schoonen@lynch-polyposis.nl  
Vacatures

Vacature (kijk op de website  
www.lynch-polyposis.nl voor informatie)

**Vormgeving:** Kim Segers

**Druk:** De ideeënfabriek van Pieters

## Contactadres

Stichting Lynch Polyposis  
Postbus 8152 3503 RD Utrecht  
088-0029735  
info@lynch-polyposis.nl  
Twitter: @darmaandoening  
Facebookpagina: [www.facebook.com/StichtingLynchPolyposis](http://www.facebook.com/StichtingLynchPolyposis)

YouTube kanaal Stichting Lynch Polyposis

## Wijzigingen leden / donateursbestand

Stichting Lynch Polyposis  
Postbus 8152 3503 RD Utrecht  
ledenadministratie@lynch-polyposis.nl

## Bankrekening

Stichting Lynch Polyposis  
NL92 INGB 0006 557698

## Kamer van Koophandel Utrecht

60654589

## Raad van Advies

### Stichting Lynch Polyposis

Mw. prof. dr. E.M.A. Bleiker,  
Psycholoog, AVL

Mw. prof. dr. E. Dekker,  
MDL-arts, AMC

Mw. prof. dr. M.E. van Leerdam  
MDL-arts, LUMC, directeur StOET

Mw. I.S.J. van Leeuwen,  
Medisch Maatschappelijk werker,  
StOET

Mw. prof. dr. E.M.H. Mathus-Vliegen,  
Gastro-enteroloog, AMC

Mw. dr. M. Nielsen,  
Klinisch Geneticus, LUMC

Dhr. prof. dr. P.J. Tanis,  
Chirurg, Erasmus MC

Mw. dr. A. Wagner  
Klinisch Geneticus, Erasmus MC

Dr. Jorien Woolderink,  
Gynaecoloog, UMCG

## Erfelijkheidsonderzoek

Overzicht poliklinieken Klinische  
Genetica met relevante informatie zie:  
[www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl)  
sub-kop: Erfelijkheidsonderzoek

Stichting Darmkanker Nederland  
[www.darmkanker.nl](http://www.darmkanker.nl)

## Stichting Lynch Polyposis

info@lynch-polyposis.nl  
www.lynch-polyposis.nl  
Algemene informatie en digitaal forum  
www.kanker.nl

## Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET)

info@stoet.nl | www.stoet.nl  
071-5262687

## Informatie op maat en digitaal lotgenotenforum

Informatie over en/of gerelateerd aan  
kanker, behandeling of leven met  
kanker.

**Digitaal lotgenotenforum (discussie-  
groepen, blogs en lotgenoten vinden):**  
[www.kanker.nl](http://www.kanker.nl)

## Telefonisch vragen over kanker:

Kanker Info lijn 0800-02206622  
(ma-vrij van 12.00 -17.00 u)

## KWF Kankerbestrijding

[www.kwf.nl](http://www.kwf.nl)

## Ned. Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

Postbus 8152, 3503 RD Utrecht  
Godebaldkwartier 365, 3e etage  
(Hoog Catharijne)  
3511 DT Utrecht  
088 029777 (kantooruren) niet gratis  
secretariaat@nfk.nl  
[www.nfk.nl](http://www.nfk.nl)

## Maag Lever Darm Stichting (MLDS)

info@mlds.nl  
www.mlds.nl  
033-7523500

## Stoma Vereniging

[www.stomavereniging.nl](http://www.stomavereniging.nl)

## Stichting voor patiënten met kanker aan het spijsverteringskanaal (SPKS)

[www.spks.nl](http://www.spks.nl)

## Erfelijkheid / Erfocentrum

[www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)

## Website voor kinderen over erfelijke ziektes

[www.ikhebd.nl](http://www.ikhebd.nl)

## Welder (voorheen Breed Platform Verzekeren & werk)

[www.vraagwelder.nl](http://www.vraagwelder.nl)

## Helen Dowling Instituut

(psychologische zorg bij kanker)  
info@hdi.nl | [www.hdi.nl](http://www.hdi.nl)

# Inhoud

- 2 Belangrijke adressen
- 3 Inhoud
- 4 Bericht van de voorzitter
- 5 Redactioneel
- 6 Wel of geen DNA-onderzoek, wil ik het wel weten?
- 8 In één gram DNA kun je miljoenen terabytes bewaren
- 11 DNA, Lieven Scheire
- 12 Ken je gen
- 14 Erfelijkheid, Chromosomen, DNA en Overerving
- 16 Grote stappen in het DNA-profiel van patiënten
- 18 Oncogenetica
- 19 Erfocentrum
- 20 Uw aandacht in het bijzonder voor
- 21 Een constatering: Iedereen kan kanker krijgen
- 22 Lotgenoten vertellen over hun DNA ervaringen
- 23 De familiebrief: Informeren familieleden
- 24 Jongeren binnen de Stichting Lynch Polyposis
- 25 Toevalsbevinding tijdens het prenatale onderzoek
- 26 Een desmoïd tumor bij Polyposis patiënten is allesbehalve goedaardig
- 32 De erfelijkheidspoli is meer dan controles
- 33 Nieuwe Richtlijn: 10 jaar later starten met darmcontroles
- 36 Hoe de patiëntenorganisatie mijn leven redde
- 40 Pijnstillers: Paracetamol
- 42 In de praktijk wordt al vaak aangenomen dat gepersonaliseerde voeding positieve effecten heeft
- 44 Column
- 45 Kankerpatiënten een 'boost' geven vóór operatie
- 48 Een geschiedenis: 'De zoektocht naar het APC-gen'
- 50 Polyposis ervaringen van Steph, lotgenoot Verenigd Koninkrijk
- 52 Adenomeuze Polyposis: 'van aanvraag tot uitslag'
- 55 We proberen niet zomaar wat er zit een plan achter
- 56 Iemand dicht bij je met kanker, hoe is of was datvoor jou? Doneer je ervaring
- 58 Het Lynch syndroom: 'van aanvraag tot uitslag'
- 59 Lynch Polyposis Familiedag
- 60 Peutz-Jeghers syndroom: 'van aanvraag tot uitslag'
- 64 Het Peutz-Jeghers Syndroom, Nieuwe inzichten
- 66 Actueel & Politiek
- 66 Agenda
- 67 Missie
- 68 Landelijke Contactdag 11 november

## Extra service voor onze digitale lezers!

In allerlei artikelen vindt u onderstreepte adressen, woorden of zinnen. Voor bijzondere actuele achtergrondinformatie. Bijvoorbeeld: [www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl) (Ctrl + klikken)



GEFINANCIERD DOOR



## Bericht van de voorzitter



De zomer zit er op en wat voor een. Ik had nog de hoop dat dit een betere zomer zou worden dan de lente. Maar niets is minder waar. Toch hoop ik dat u met uw dierbaren een fijne vakantie hebt gehad. Ja en de chaos in de wereld is helaas ook nog niet verstomd. Dat zou een hoop rust hebben gebracht. Wij kijken uit naar betere tijden.

Allereerst wil ik even stilstaan bij het feit dat onze oproep voor vrijwilligers nu wel degelijk vruchten heeft afgeworpen. Er hebben zich inmiddels vier nieuwe vrijwilligers aangemeld, en met hun expertise op communicatie alsmede jongeren kunnen wij de deze aspecten meer invulling geven voor onze stichting. Daarnaast zijn er twee vrijwilligers die hebben aangegeven dat zij wel een meer actieve rol willen gaan vervullen. Meer vrijwilligers zijn uiteraard altijd welkom, immers vele handen maken licht werk.

En wie zijn die vrijwilligers dan: Wietske Manshanden, Sylvana Manshanden Simone Schoonen, Elsa van Liere, Marcia Hamers en Annelieke Vogelaar. Deze vrijwilligers treden toe tot de vrijwilligersraad, daarvoor zeggen wij ze nu al hartelijk dank.

Wel zijn wij nog op zoek naar een communicatiemedewerker (een duizendpoot), die ons kan ondersteunen met alle voorkomende communicatiezaken, zowel intern, extern alsook het verzorgen van communicatie rondom X (Twitter), Facebook, Instagram, mail, website, etc. Voor nadere informatie kunt u terecht bij Gaby van IJsseldijk: [gaby.van.ijsseldijk@lynch-polyposis.nl](mailto:gaby.van.ijsseldijk@lynch-polyposis.nl)

Want juist nu staan wij aan de vooravond van de invoering van de vernieuwde moderne website, en is communicatie daarbij zeker het sleutelwoord. Ook wij gaan mee in de moderne digitale tijd, alhoewel onze

Glossy uiteraard daar nog steeds in een duidelijke behoefte voorziet!

Ik ben overigens blij om te melden dat Wim Vugt heeft besloten, ondanks eerdere zeer moverende gezondheidsredenen, zijn functie als vrijwilliger toch te willen blijven doen, dank daarvoor.

De familiedag, prima georganiseerd door de dames Wietske en Sylvana, was dit jaar minder goed bezocht. Daarbij speelde op de dag zelf het zeer warme weer wel mee. Aan het programma en de locatie lag het niet, wellicht is er minder belangstelling voor dan horen wij dat graag. Ik kijk toch terug op een geslaagde familiedag en dank de organisatoren.

En dan de Landelijke Contactdag op 11 november te Zeist, dat zijn wij al volop aan het voorbereiden. Het wordt weer een uitdagend programma met deskundige sprekers en zeer interessante onderwerpen. Nu zult u zich wellicht afvragen waarom niet in het oude vertrouwde Utrecht. Dat komt door de zeer hoge kosten die daaraan verbonden zijn. En dat vinden wij als bestuur in deze tijden niet meer verantwoord. Dus een andere locatie, die goed bereikbaar is uiteraard ook prima faciliteiten voor ons biedt, is dan beter op zijn plaats.

Rest mij u een goed en fijn najaar te wensen en ik hoop u allen op de Landelijke Contactdag te zien.

*Groet, Ron van Roijen,  
uw voorzitter*

## Redactioneel

### Beste mensen,



Mijn oog viel een tijd geleden op een artikel uit het NRC, 'In één gram DNA kun je miljoenen terabytes bewaren'. Een artikel over het werk van Tom de Greef van de TU Eindhoven. Na het lezen was ik helemaal enthousiast. Dit is iets voor dit blad, de 'Glossy' zoals ik het noem. Nu eens niet over de gevolgen met welke vorm van kanker dan ook, wel een mooie inleiding tot een special over het DNA.

Maar hoe pak je zo iets aan om toestemming te krijgen voor publicatie in deze Glossy? Ik kwam in contact met Tom de Greef zelf, legde van alles uit over het hoe en waarom, kortom de voorlichtende factor van dit blad.

Tom gaf zijn toestemming. Maar nu nog de redactie van de NRC bereid te krijgen, let wel zonder betaling. Medewerking van een redactie van welke krant dan ook, dat is een uitdaging. Bij hoge uitzondering kregen wij toestemming: Hoera! Echter, er mocht niets aan worden toegevoegd, ook niets worden afgeknabbeld aan het artikel.

Vooraf vermelden dat het artikel eerder is gepubliceerd in een van de edities van de NRC. Het artikel waarover dit gaat vindt u op pagina 8, leest u het alsjeblieft, er zit de nodige inspanning mijnerzijds achter, zoals zovele andere artikelen. Dit is dan slechts de inleiding tot de DNA special, dat op de 'tekentafel' als ontwerp in mijn

grijze massa nog verscholen lag. Dit blad (de 'Glossy'), heeft in de loop der jaren een grote goodwill opgebouwd, wat resulteert in medewerking van tal van medische specialisten op het gebied van Lynch en Polyposis, zonder overigens wetenschappelijke specials te vergeten.

Maar hoe ondergaat het onze lotgenoten en hun families die worden geconfronteerd met DNA onderzoek en de gevolgen hiervan? Eenieder gaf zijn medewerking, het resulteerde in een stoet van DNA artikelen, u vindt het allemaal in deze september 2023 editie.

Daarnaast een groot aantal interessante artikelen, zoals de welbekende Lynch en Polyposis ervaringsverhalen.

Ik kan onmogelijk in dit redactioneel van A tot Z de inhoud benoemen, daar is de inhoudsopgave voor.

Een grote uitzondering maak ik voor de auteurs van een drietal interessante artikelen, inhoudelijk over Polyposis, Lynch en Peutz-Jeghers. Met name: Dr. Anja Wagner; klinisch geneticus Erasmus MC Kanker Instituut, Dr. Esther Korpershoek; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut & Dr. Erik-Jan Dubbink; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut. Op de cover van de september Glossy staat dit driemanschap. Overigens zonder

wie dan van de verschillende auteurs onbedoeld te kort te doen. Tot slot van mijn redactioneel betoog, hebt u vragen, opmerkingen of wat dan ook, u weet mij te vinden.

Hopelijk ontmoeten we elkaar de 11<sup>de</sup> november tijdens onze Landelijke Contactdag, in de voor ons nieuwe locatie in hotel theater Figi te Zeist.

Dit septembernummer van harte aanbevolen met een hartelijke groet vanaf het Walcherse Koudekerke!

*Dick de Ruiter  
(hoofdreducteur)*

# Wel of geen DNA-onderzoek, wil ik het wel weten?

Prof. dr. Eveline Bleiker

## DNA-onderzoek: op tumor of op bloed?

Deze *Special* van het Lynch Polyposis Contactblad staat grotendeels in het teken van DNA. We zien dat de technische mogelijkheden voor het uitvoeren van DNA-onderzoek voor kanker de laatste jaren steeds verder uitbreiden. Vanuit het perspectief van de familie, is het belangrijk om hierbij onderscheid te maken tussen DNA-onderzoek dat op een *tumor*, of DNA-onderzoek dat op *bloed* wordt gedaan. Bij DNA-onderzoek op een *tumor* wordt er gezocht naar zogenaamde 'somatische mutaties'. Deze DNA-uitslag kan dan soms helpend zijn voor het kiezen van een passende behandeling van de geteste tumor. Dit type DNA-onderzoek wordt steeds vaker gebruikt als onderdeel van de zorg, maar heeft meestal geen directe gevolgen voor familieleden van de patiënt.

Daarnaast is er DNA-onderzoek op *bloed*. De resultaten van dit type DNA-onderzoek (op zoek naar zogenaamde 'kiembaan mutaties') geven informatie over een *erfelijke aanleg*. Zo'n DNA-test is dus niet alleen informatief voor de geteste persoon zelf, maar ook voor zijn of haar familieleden. Dit type DNA-onderzoek wordt meestal uitgevoerd door een klinisch geneticus of genetisch consulent op een afdeling klinische genetica (erfelijkheidspoli). In een eerste gesprek wordt daar de familie geschiedenis in kaart gebracht en informatie gegeven over de voor- en nadelen van DNA-onderzoek. En dan volgt de vraag: "Wilt u een DNA-test doen waaruit mogelijk

naar voren komt of u een erfelijke aanleg heeft voor kanker?"

## Wel- of geen erfelijkheidsonderzoek?

Het is een persoonlijke keuze om wel of geen erfelijkheidsonderzoek te ondergaan. Uit onderzoek blijkt dat een meerderheid (tussen 70-90%) van de mensen die geïnformeerd zijn over erfelijkheidsonderzoek voor darmkanker, ook daadwerkelijk het DNA-onderzoek wil. Belangrijke redenen om wel DNA-onderzoek te ondergaan zijn: weten waar je aan toe bent wat betreft je risico op kanker om vervolgens regelmatig (darm) onderzoek te doen en verdere preventieve maatregelen te kunnen nemen; om het risico op kanker voor de kinderen te kunnen inschatten; om geen onnodige controles te hoeven ondergaan bij een gunstige uitslag; of om beslissingen te kunnen nemen over de kindervens of zwangerschap, zoals het ondergaan van PGT (pre-implantatie genetisch testen -zie ook het Juni 2023 nummer van het Lynch Polyposis Contactblad). Soms kan de uitslag worden gebruikt bij de keuze van de behandeling van kanker.

Belangrijke redenen die mensen geven om (voorlopig) af *te zien van DNA-onderzoek* zijn: de verwachting dat de DNA uitslag emotioneel belastend zal zijn; de angst om drager te zijn en daarmee onrust in de familie te veroorzaken; en timing (het komt nu niet goed uit in verband met andere grote levens gebeurtenissen, of iemand is nog te jong om voor darmonderzoek in aanmerking te komen). Soms wordt er gezegd dat mensen met



een erfelijke aanleg voor kanker moeilijker een levensverzekering of arbeidsongeschiktheidsverzekering zouden kunnen krijgen. Een DNA-onderzoek wordt dan om die reden uitgesteld. Echter, een erfelijke aanleg voor kanker mag geen reden zijn om voor een dergelijke verzekering -onder een bepaalde vragengrens- geweigerd te worden (zie ook : [Verzekeringen en erfelijke ziektes | Erfelijkheid.nl](#)).

## Beslissen over DNA-onderzoek

De beslissing om wel of (voorlopig) geen DNA onderzoek te ondergaan is heel persoonlijk. Het kan spanning en onzekerheid geven. Het is daarom goed om afwegingen te bespreken met iemand uit de naaste omgeving of familie. Ook kan aan de klinisch geneticus of genetisch consulent worden gevraagd om begeleiding door een gespecialiseerd maatschappelijk werker of psycholoog, werkzaam bij een klinisch genetisch centrum. De uitslag van DNA-onderzoek kan van invloed zijn op hoe je je leven inricht. Dus extra ondersteuning kan waardevol zijn.

## Nieuw perspectief

De gevolgen van een *positieve (= ongunstige) DNA-testuitslag*, waarbij iemand drager van is van

een bepaalde afwijking (mutatie) in het DNA, op de kwaliteit van leven verschillen per persoon. Sommigen mensen vertellen dat ze anders naar het leven zijn gaan kijken en andere prioriteiten hebben. Anderen vertellen dat ze zich meer zorgen zijn gaan maken over de kans om kanker te krijgen. Direct na de DNA-test uitslag worden emoties als boosheid, verdriet en teleurstelling genoemd. Maar de ongunstige DNA-testuitslag kan ook voor opluchting en duidelijkheid zorgen. Het geeft handvatten om medische controles te plannen en meer regie te nemen door preventief aan een goede gezondheid te werken. Door de medische controles zoals darmonderzoek, kunnen afwijking in een vroeg stadium worden opgespoord en kan kanker worden voorkomen, of op tijd worden behandeld. Dit kan een enorme gezondheidswinst opleveren, zowel lichamelijk (overleven) als mentaal (kwaliteit van leven).

De meeste mensen hebben tijd nodig om de uitslag te verwerken. Meestal gaan na verloop van tijd de scherpe randjes van de emoties af, en is de kwaliteit van leven minstens zo goed als voor de DNA-testuitslag.

Overigens wordt een *negatieve (dus gunstige) DNA-testuitslag* niet altijd zondermeer blij ontvangen. Deze niet-dragers vertellen vaak dat ze dubbele gevoelens hebben: enerzijds zijn ze opgelucht dat zij niet de hoge kans op kanker hebben, en vooral dat ze dit niet hebben kunnen doorgeven aan hun kinderen. Anderzijds zijn ze verdrietig, of voelen zich bezwaard of schuldig, omdat zij wel een naaste, zoals een broer of zus, hebben die wel drager blijkt te zijn. Als dit de onderlinge relaties bemoeilijkt, dan kan het helpen om bijvoorbeeld te zeggen dat je het moeilijk vindt dat jij geluk hebt en de ander zoveel pech.

## Informerende familieleden

Blijkt iemand drager van een afwijking in het DNA die leidt tot een hoge kans op darmkanker, zoals bij Lynch syndroom en bij Polyposis, dan is het belangrijk dat familieleden daarover worden geïnformeerd. Met de kennis dat er iets erfelijks speelt, kunnen zij zich ook laten informeren en laten testen bij een afdeling klinische genetica. In Nederland is een officiële richtlijn waarin onder andere wordt beschreven hoe familieleden kunnen worden geïnformeerd over een erfelijke aandoening die gevonden is bij een familielid. Omdat er winst is te behalen bij vroegtijdige opsporing en behandeling van afwijkingen in bijvoorbeeld de darmen, is het belangrijk dat zo veel mogelijk familieleden worden geïnformeerd. Dit informeren gaat meestal via de eerste geteste persoon uit de familie. Een klinisch geneticus geeft een zogenaamde 'familiebrief' mee, die speciaal is geschreven om familieleden te informeren. De klinisch geneticus kan ook aanbieden om zelf familieleden te informeren bijvoorbeeld als er weinig contact is met de familieleden. De meeste mensen kiezen er toch voor om zelf hun familieleden te benaderen. Echter, het vertellen dat er een erfelijke vorm van kanker in de familie speelt, is niet altijd eenvoudig. Zoek iemand in de familie die je daarbij kan helpen. Op de website van Erfelijkheid.nl staan handige tips om het gesprek met familieleden aan te gaan. (Zie ook: <https://erfelijkheid.nl/erfelijk-en-dan/wat-vertel-ik-mijn-familie-over-erfelijke-aanleg-kanker>; <https://erfelijkheid.nl/erfelijk-en-dan/het-gesprek-met-je-familie>)

## Struisvogel

Soms wordt er verteld dat iemand een broer of zus heeft die 'er niets van wil weten', die niet

over erfelijkheid wil spreken, en zich al helemaal niet wil laten onderzoeken of testen. En dat terwijl de rest van de familie het zo belangrijk vindt. Deze 'struisvogel politiek' kan voor sommige mensen (vooral op de korte termijn) helpend zijn om met de situatie om te gaan. Vanuit het perspectief van preventie en vroeg-detectie heeft een dergelijk vermijdingsgedrag, zeker op de lange termijn, niet de voorkeur. Zo'n verschil van mening kan voor spanningen in de familie zorgen. Het is belangrijk dat alle familieleden geïnformeerd zijn en de weg naar de klinische genetica kunnen vinden. Echter, het wel of (nog) geen DNA-onderzoek laten doen, is ieders eigen beslissing. Het is belangrijk om elkaars keuze te respecteren en niet te veroordelen.

## Kinderen

Spreken met kinderen over een (mogelijke) erfelijke aanleg voor kanker wordt vaak als lastig ervaren: hoe kan je een kind goed informeren maar niet belasten of angstig maken? De neiging kan bestaan om de kinderen te beschermen en ze 'een zorgeloze jeugd' te geven, zonder informatie over een (mogelijke) erfelijke aandoening in de familie. Het is echter gebleken dat een open communicatie, waarin er -op eenvoudige wijze- wel wordt gesproken over een (mogelijke) erfelijke aanleg, meestal beter is. Veel belangrijke en praktische informatie hierover is terug te vinden onder deze link: [Afdeling / Patiëntenvoorlichting \(erfelijkheid.nl\)](#). In ieder geval kunt u altijd met vragen hierover terecht bij een psycholoog of maatschappelijk werker die verbonden is aan de afdeling Klinische Genetica. De klinisch geneticus of genetisch consulent kan u doorverwijzen. Ook kunt u hier zelf altijd naar vragen.

# In één gram DNA kun je miljoenen terabytes bewaren

Synthetische biologie Organismen slaan informatie op in DNA. Ook computerdata zijn op die manier te bewaren.

Dataopslag doet denken aan harde schijven, usb-sticks en datacentra. Die slaan miljarden en miljarden teksten en beelden op, gecodeerd in digitale bits. Onze lichamen bezitten ook miljoenen kleine datacentra. In iedere celkern is informatie opgeslagen in tienduizenden genen: data over onder andere oogkleur, geslacht en lichaamslengte zijn terug te vinden in ons DNA.

Dit natuurlijke opslagmedium houdt deze informatie tienduizenden jaren intact. „Maar DNA biedt deze mogelijkheid ook voor romans, vakantiefoto's en kattenfilmpjes”, vertelt Tom de Greef, hoogleraar synthetische biologie aan de TU Eindhoven. Bij het Institute for Complex Molecular Systems verbetert De Greef met zijn onderzoeksgroep de techniek om data op te slaan in synthetisch DNA.

Afgelopen jaar produceerde men wereldwijd zo'n 90 zettabyte (ZB) aan data, wat gelijk staat aan 90 triljard byte of 90 miljard terabyte. In 2025 zal dat zijn verdubbeld tot 180 ZB. Naar verwachting stuit men in dat jaar op een opslagplafond. Dat betekent dat keuzes moeten volgen over welke data wel en niet opgeslagen wordt. Bovendien is het bijbouwen van datacentra geen duurzame oplossing vanwege hun grootschalige energie- en waterverbruik.

## Tom de Greef TU Eindhoven: De informatiedichtheid van DNA is ongeëvenaard

Volgens De Greef zijn de datacentra van de toekomst laboratoria met bolletjes gevuld met DNA. „Het klinkt misschien als sciencefiction, maar ik zie het al voor me dat robotarmpjes druk bezig zijn met het heen en weer pipetteren van DNA om data uit te lezen.

In theorie kan één gram DNA 455 exabyte (455 miljoen terabyte) aan data opslaan, in de praktijk ligt het

maximum nu op 17 exabyte per gram. Mocht dat in de nabije toekomst niet toenemen, dan heb je voor alle geproduceerde data van 2025 nog steeds maar 26 kilogram DNA nodig. „De informatiedichtheid van DNA is ongeëvenaard: vergeleken met een harde schijf zo'n vijftig miljoen keer hoger”, zegt De Greef.

Nog een voordeel: DNA blijft langer goed dan een harde schijf. „In plaats van de tien tot twintig jaar die harde schijven meegaan, blijft DNA bij kamertemperatuur zo'n duizend jaar stabiel.”

## Amper energie nodig

Het DNA wordt niet opgeslagen in levende cellen, maar in welletjes, kleine laboratoria's, waardoor er geen mutaties plaatsvinden, legt de Greef uit. Dankzij de stabiliteit van DNA bij kamertemperatuur is er amper energie nodig om data in stand te houden. Alleen wegschrijven en uitlezen kost energie.

De techniek heeft ook zijn beperkingen. Het uitlezen van DNA is tijdrovend. „Het kan zomaar een dag duren totdat je de data terug hebt gehaald. Onze harde schijven thuis zal DNA dus niet vervangen. DNA als opslagmedium is vooral nuttig voor archiefopslag, zoals oude filmcollecties van filmaansluitingen of geheime documenten van inlichtingendiensten, waartoe je slechts enkele keren per jaar toegang nodig hebt.” Deze zogenoemde 'koude data' beslaat inmiddels meer dan 60 procent van de totale dataproductie.

Hoe werkt dat precies, data opslaan in DNA? Stel je begint met een afbeelding. De kleur van iedere pixel kun je beschrijven met een binaire computercode. DNA werkt niet met enen en nullen, maar met de nucleotiden A, C, G en T. Die letters kunnen twee opeenvolgende bits coderen. Een computeralgoritme vertaalt '00' bijvoorbeeld in A, '01' wordt C, '10' G en '11' T. Daarna worden DNA-strengen gesynthetiseerd



met de juiste nucleotidevolgorde en voilà, je digitale afbeelding is opgeslagen in DNA-code.

## De prijs is momenteel exponentieel aan het dalen; Tom de Greef TU Eindhoven

Qua techniek is dit al haalbaar, vertelt Jesse Middelwijk, biotechnoloog bij een DNA-synthesebedrijf. Middelwijk is zelf niet betrokken bij onderzoek naar DNA als data-opslagmedium. „We kunnen met een efficiëntie van 99,5 procent iedere nucleotide toevoegen aan de streng en zo de juiste volgorde bepalen.”

Wil je weer toegang tot je afbeelding, dan leest een sequence-apparaat de nucleotidevolgorde van deze strengen uit. Omdat sequencers hierbij kleine foutjes maken, gaat daar vermenigvuldiging met een PCR-reactie aan vooraf: de sequencers bepalen van meerdere kopieën van dezelfde DNA-streng de volgorde, waarna een algoritme de uitleesfoutjes eruit filtert. Vervolgens vertaalt een computer de lettercode via enen en nullen terug naar pixels.

„Om een bestand op te slaan zou je een heel lange DNA-streng nodig hebben, wat een groter risico op schrijffouten geeft”, legt De Greef uit. De oplossing is om het bestand te verdelen in stukjes van 150 nucleotiden. „65.000 van die DNA-strengtjes vormen samen een bestand van ongeveer één megabyte”, aldus De Greef.

## Fouten in de code

Eén zo'n bestand in een welletje opslaan en uitlezen gaat goed, maar meerdere DNA-bestanden in hetzelfde welletje levert een probleem op. Als je verschillende bestanden uit één welletje tegelijk uitleest, maakt de PCR-reactie fouten door overlap in de DNA-code. Je

moet dus kiezen. Of verschillende bestanden opslaan in verschillende welletjes, maar dat kost veel ruimte. Of genoeg nemen met maar één bestand per keer uitlezen, maar dat kost veel tijd.

Het Eindhovense team loste dit PCR-probleem op door DNA op te slaan in polymeerbolletjes van dertig tot veertig micrometer groot. Meerdere DNA-bestanden kunnen zo zonder problemen in verschillende bolletjes in één welletje zitten. De DNA-strengen die samen één bestand coderen zijn aan de binnenkant van de capsules verankerd. „Bij een temperatuur van 50°C gaan die bolletjes dicht, wat een fysieke scheiding creëert tussen verschillende bestanden. De PCR-reactie vindt daarbinnen plaats, bijna foutloos. Als we de temperatuur verlagen gaan de bolletjes open. Dan kan je de gemaakte DNA-kopieën uit de bolletjes wassen om uit te lezen, terwijl de originele DNA-strengen verankerd blijven aan de bolletjes”, beschrijft De Greef.

## Duizend euro voor een megabyte

Op deze manier kan je de opgeslagen data parallel en herhaaldelijk uitlezen. Dat is een eigenschap die alle opslagmedia moeten bezitten, legt De Greef uit. „Waar we voorheen maar één bestand tegelijk konden uitlezen, zijn dat er nu 25. En de bolletjes verminderen ook het verlies van data. Na drie keer uitlezen ging 35 procent van het DNA verloren. Met de bolletjes is dat verlies minder dan 1 procent.”

Hoewel deze hordes overwonnen zijn, zijn er nog geen DNA-datacentra in gebruik. De synthese van DNA is namelijk ontzettend duur: De Greef schat het opslaan van een megabyte momenteel op duizend euro. „De prijs is momenteel exponentieel aan het dalen en als dat zo doorgaat, schat ik dat het eerste DNA-

datacentrum over vijf tot tien jaar beschikbaar is”, zegt de Greef.

**Er zijn momenteel nog veel chemicaliën nodig om zuiver DNA te verkrijgen;**  
**Jesse Middelwijk biotechnoloog**

Middelwijk is terughoudender. „DNA-synthese wordt steeds goedkoper, maar dat gaat afwisselend met impulsen en vlakke stukken, dus dat is moeilijk te voorspellen.” Hij plaatst ook een kanttekening bij de duurzaamheid. „Er zijn momenteel nog veel chemicaliën nodig om zuiver DNA te verkrijgen. Een nieuwe synthesesmethode met enzymen is een stuk minder vervuilend, maar die staat nog in de kinderschoenen.” De Greef verwacht dat de synthese met enzymen de kosten van DNA-synthese zal drukken.

Over het idee achter de techniek is Middelwijk enthousiast. „We kunnen zoveel leren van hoe DNA informatie opslaat. Niet alleen door de nucleotiden zelf, maar ook hoe bepaalde stukken DNA wel en niet worden uitgelezen in ons lichaam.”

#### TIJDLIJNZEVENTIG JAAR DNA

1953 James Watson en Francis Crick ontdekken met hulp van Rosalind Franklin de dubbele helix-structuur van DNA-basenparen waarin genetische informatie opgeslagen zit.

1964 De Russische natuurkundige Michail Neiman oppert als eerste het idee om DNA te gebruiken om niet-genetische informatie op te slaan.

2010 De Amerikaanse geneticus Craig Venter creëert een volledig synthetisch genoom in een bacterie, waarin ze tevens de namen van de auteurs van het wetenschappelijk artikel coderen.

2012 Harvard-hoogleraar George Church codeert 70 miljoen kopieën van zijn boek over genetica in DNA.

2018 Microsoft introduceert een *random access* methode om data terug te halen uit dna. Daarmee is het nu mogelijk om een enkel bestand uit DNA te halen, waar voorheen alle data moest worden uitgelezen.

**Dit artikel is eerder verschenen in NRC 1 juni 2023**  
**Door: Maaïke Kempeneers**

#### Prof. dr. Tom de Greef

Tom de Greef is hoogleraar Synthetische Biologie bij de afdeling Biomedische Technologie aan de Technische Universiteit Eindhoven en Biofysische Chemie aan de Radboud Universiteit. Hij is lid van de Eindhoven Young Academy of Engineering en De Jonge Akademie. Zijn onderzoek richt zich op het ontwikkelen van basale cellulaire functies van goed gekarakteriseerde biologische componenten en het ontwikkelen van nieuwe biologische computerapparatuur om de signaalverwerkingsmogelijkheden van natuurlijke en synthetische cellen te verbeteren. Dit omvat het ontwerpen en bouwen van geïntegreerde genetische of op eiwitten gebaseerde circuits die autonoom nuttige functies kunnen uitvoeren. Vooruitgang in synthetische biologie zal de ontwikkeling mogelijk maken van functionele levende en hybride technologieën zoals biologische robots, synthetische cellen of verbeterde natuurlijke cellen.

Tom de Greef promoveerde (2009) aan de Technische Universiteit Eindhoven op het gebied van de organische chemie onder supervisie van prof. dr. EW Meijer en prof. dr. R. Sijbesma. In 2013 was hij gastonderzoeker in de groep van prof. D. Weitz (Harvard). Hij heeft ERC Starting (2016) en Consolidator grant (2020) en een NWO Veni- en VIDI-grant ontvangen om zijn onafhankelijk onderzoek op te zetten.  
<https://www.tue.nl/en/research/researchers/tom-de-greef/>

**Bron: TU Eindhoven**



## DNA, Lieven Scheire

Hoe de menselijke genetica ook jouw leven zal veranderen

**Door Camille Blanckaert**

#### Omschrijving

Een halve eeuw geleden al huppelden de eerste mensen op de Maan, maar pas de jongste jaren geeft ons DNA zijn geheimen prijs. De ene doorbraak volgt de andere in sneltempo op en het gaat zo hard dat de wetgeving hopeloos achterop hinkt. Gelukkig is Lieven Scheire wel mee met de laatste ontwikkelingen. Niet alleen maakt de wetenschapscomedian de nieuwste inzichten in het DNA onderzoek aanschouwelijk, Scheire werpt ook de vraag op wat we daar nu eigenlijk mee zijn. De eerste genetisch gemanipuleerde mens is intussen geboren, maar zou u uw eigen kind genetisch laten aanpassen? Zo kunt u zware ziektes voorkomen—en meteen kunt u uw kind ook wat extra talenten toestoppen. Moet de politie toegang krijgen tot het DNA van burgers? U kunt vrezen voor een politiestaat, maar nieuwe DNA-technieken werpen wel nieuw licht op moordzaken die lange tijd onopgelost bleven. Laat u uw DNA uitlezen voor stamboomonderzoek? Prima, maar dan achterhaalt u mogelijk een vervelende waarheid over de huwelijkse trouw van uw grootmoeder. Heel binnenkort wordt er zeer veel mogelijk en we moeten stilaan nadenken over de beslissingen die we moeten nemen. Lieven Scheire werpt een blik vooruit naar de nabije toekomst en u mag zelf beslissen of die toekomst u hoopvol of angstig stemt. Ondertussen kunt u wel

uitpakken met honderden razend interessante weetjes over ons DNA.

#### Vier hoofdstukken

Het boek is verdeeld over vier hoofdstukken. Eerst legt Scheire zich toe op de vraag wat DNA nu eigenlijk is en gebruikt hij deze (al dan niet) nieuwe kennis om de lezer verder te doen nadenken over de ethische vraagstukken die ze met zich meebrengt. In het tweede deel is er de focus op maatschappelijke vragen van toegang tot DNA-profielen voor misdaadbestrijding tot de toekomst van de smakelijke combinatie van DNA en haute cuisine. In het derde hoofdstuk wordt er hoofdzakelijk nagedacht over pre-implantatie genetische diagnostiek. Tenslotte eindigt het boek met het uit de doeken doen van de CRISPR-techniek en hoe dit de deur op een kier zet voor een nieuwe mensensoort, namelijk de soort die bewust sleutelt aan zichzelf.

#### Helder en humor

Het eerste hoofdstuk geeft mooi voorbeeld van Scheire's gave om de dingen helder en met een goede

dosis humor uit te leggen. Hij gebruikt herkenbare voorbeelden, zodat iedereen vanop elk niveau makkelijk kan volgen. Het is zo luchtig en vlot geschreven dat je er naar mijn mening zelfs uit kan voorlezen (pas op: mijn publiek was wel al volwassen). En ook al ligt de focus in het eerste hoofdstuk vooral op het uit de doeken doen van (de geschiedenis) van DNA, toch slaagt Scheire er in de lezer op te roepen kritisch te zijn en vooral te denken voor zichzelf. Het vernoemen van Rosalind Franklin - de vergeten wetenschapster die mee aan de wieg stond van het ontrafelen van de structuur van DNA - is daar een mooi voorbeeld van.

**Titel:** DNA. Hoe de menselijke genetica ook jouw leven zal veranderen  
**Auteur:** Lieven Scheire  
**Boekinfo:** borgerhoff-lamberigts.be  
**Verschijningsdatum:** november 2019  
**ISBN** 9789463931069  
**Recensent:** Camille Blanckaert  
€14,50



# Ken je gen

Door: Béatrice Dijcks  
Fotografie: Franco Gori

Soms speelt erfelijkheid een rol bij het ontstaan van kanker. Lynch syndroom bijvoorbeeld vergroot de kans op dikkedarmkanker en baarmoederkanker. Dr. Edward Leter, klinisch geneticus in het Maastricht UMC+, informeert Olijf over dit syndroom.

## Erfelijkheid

Ons lichaam bestaat uit cellen met erfelijk materiaal, oftewel DNA. Een stukje DNA met erfelijke informatie heet een gen. Van onze ouders krijgen we een kopie van elk gen. Een gen bevat bijvoorbeeld informatie over ons uiterlijk of informatie die nodig is voor het regelen van processen in het lichaam. Eén daarvan is het opsporen en repareren van veranderingen in het DNA die kunnen ontstaan als cellen delen. Mensen met Lynch syndroom (LS) hebben een foutje, oftewel een mutatie in een bepaald gen. DNA-schade kan dan niet goed hersteld worden en een cel wordt mogelijk een kankercel. Een kind van iemand met LS heeft 50% kans op deze erfelijke aanleg. Baarmoederkanker en darmkanker zijn meestal niet erfelijk. Bij 5-10% van alle mensen met darmkanker is sprake van een erfelijke aanleg, bij baarmoederkanker is dit 2-5%. LS is de belangrijkste erfelijke oorzaak.

## Verhoogde kans op kanker

Mensen met LS hebben een sterk verhoogde kans op dikkedarmkanker, zo'n 25-70%. Vrouwen met dit syndroom hebben 15-55% kans op baarmoederkanker.

Het gaat dan om kanker van het baarmoederslijmvlies, niet om kanker van de baarmoederhals. Ook een aantal andere kankervormen komt iets vaker voor bij mensen met LS, waaronder eierstokkanker. Daarnaast is er een licht verhoogde kans op o.a. maagkanker, galwegkanker en urinewegkanker. Het risico op elk van deze soorten kanker is bij LS 1-15%.

## Verschillende genen

Mutaties in een van de volgende genen veroorzaken LS: MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6 en PMS2. De kans dat iemand met LS een bepaald soort kanker ontwikkelt en op welke leeftijd, hangt met name af van het gen waarin de mutatie zit. Bij een mutatie in het PMS2-gen zijn de kansen op kanker kleiner, namelijk 7-22% op dikkedarmkanker en 7-24% op baarmoederkanker. De kans op andere kankersoorten is hierbij niet duidelijk verhoogd.

## Kanker met en zonder Lynch syndroom

Mensen die kanker krijgen als gevolg van LS verschillen op een aantal punten van mensen met diezelfde vormen van kanker



zonder dit syndroom. Ze zijn bijvoorbeeld gemiddeld jonger wanneer de kanker wordt ontdekt. Bij dikkedarmkanker veroorzaakt door LS is de leeftijd bij diagnose gemiddeld ongeveer 45 jaar. Bij een mutatie in het MSH6- of PMS2-gen is dit zo'n 50-55 jaar. Bij dikkedarmkanker zijn de vooruitzichten voor de groep met LS iets gunstiger ten opzichte van degenen zonder deze erfelijke aanleg.

Eierstokkanker treedt bij LS op relatief jonge leeftijd op en wordt meestal gevonden in een vroeg

stadium. De overlevingskans is de eerste tien jaar na diagnose gemiddeld gunstiger voor vrouwen met LS. Baarmoederkanker veroorzaakt door dit syndroom komt meestal voor tussen het 40e en 60e levensjaar. Hierbij lijken er geen opvallende verschillen tussen mensen met en zonder LS.

Wanneer kanker op LS berust, kan dit de behandeling beïnvloeden. Bij dikkedarmkanker bijvoorbeeld kan de chirurg overwegen een groter stuk dikke darm te verwijderen. Daarnaast kan immunotherapie een grotere rol krijgen bij dikkedarmkanker en baarmoederkanker en mogelijk ook bij andere tumoren die op LS berusten.

## Controles

Mensen met LS krijgen het advies zich regelmatig te laten controleren. Deze controles zijn gericht op het voorkomen van kanker, of op tijdige opsporing ervan. Dit vergroot de genezingskans. Eén advies betreft een darmcontrole via een kijkonderzoek (colonoscopie). Het doel is om darmpoliepen op te sporen en te verwijderen. Dit zijn goedaardige gezwellen in de dikke darm die tot kanker kunnen uitgroeien. Dit onderzoek start meestal op 25-jarige leeftijd en vindt eens per twee jaar plaats.

Vrouwen met LS tussen de 40 en 60 jaar krijgen het advies om hun baarmoeder jaarlijks te laten controleren. Met een echo via de vagina onderzoekt de gynaecoloog het slijmvlies van de

baarmoeder en de eierstokken. Indien nodig wordt een stukje baarmoederslijmvlies verwijderd voor verder onderzoek. Als alternatief voor deze controles wordt vanaf 40-jarige leeftijd soms preventief verwijderen van de baarmoeder en soms ook van de eierstokken overwogen. Ook wordt mensen met LS aangeraden zich eenmalig te laten controleren op een specifieke bacterie in de maag (*Helicobacter pylori*). Deze bacterie verhoogt de kans op maagkanker en is met een antibioticakuur te behandelen.

## Erfelijkheidsonderzoek

Ruim vijf jaar geldt als richtlijn dat bij iedereen onder de 70 jaar bij wie dikkedarmkanker of baarmoederkanker wordt geconstateerd, onderzoek naar LS wordt verricht. De patholoog bekijkt dan in het tumorweefsel of er aanwijzingen zijn hiervoor en of meer onderzoek nodig is. Zo ja, dan volgt verwijzing naar een klinisch geneticus. Deze arts geeft uitleg over de mogelijkheid van DNA-onderzoek naar LS.

Wanneer LS bij iemand wordt vastgesteld, heeft dit gevolgen voor familieleden. Leven zijn of haar ouders nog, dan kan men nagaan uit welke familietak het syndroom afkomstig is. Kinderen, broers en zussen hebben 50% kans op de aanleg. Ook zij kunnen laten onderzoeken of ze deze aanleg hebben. Het is erg belangrijk om familieleden goed te informeren wanneer erfelijke aanleg voor kanker is vastgesteld. Zij kunnen dan zelf erfelijkheidsonderzoek

aanvragen en meedoen aan controles.

Een wijdverbreid misverstand is dat mensen waarbij een erfelijk verhoogd risico op kanker is vastgesteld, geen hypotheek of levensverzekering kunnen afsluiten.

## Meer weten?

De patiëntenorganisatie Stichting Lynch Polyposis geeft informatie en organiseert lotgenotencontact, zie: [www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl). Op deze website staat ook een link naar een digitale keuzehulp die kan helpen bij de keuze tussen wel of geen DNA-onderzoek doen. Meer informatie, onder andere rondom verzekeringen en hypotheek, staat op [www.kankerindefamilie.nl](http://www.kankerindefamilie.nl) en [erfelijkheid.nl](http://erfelijkheid.nl).

Dit artikel verscheen eerder in Olijfblad nr. 2, 2023



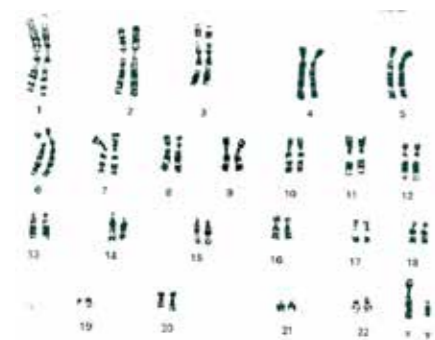
# Erfelijkheid, Chromosomen, DNA en Overerving

Door: Drs. Liselotte van Hest, Klinisch geneticus, Amsterdam UMC, locatie AMC  
Tekeningen overerving: Irene Cécile

## Het erfelijk materiaal

Het menselijk lichaam bestaat uit miljarden cellen. Elke cel bevat een volledig kopie van het erfelijk materiaal. Dit erfelijk materiaal is opgeslagen in de cellen in de vorm van chromosomen.

Onder de microscope zien (gerangschikte) chromosomen er zo uit:



## Wat zijn chromosomen?

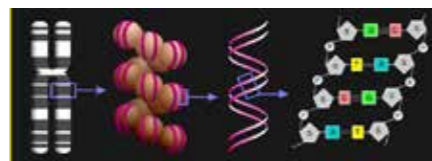
Chromosomen zijn de dragers van het erfelijke materiaal. De lichaamscellen van een mens bevatten 46 chromosomen, die verdeeld kunnen worden in 23 verschillende paren. Van elk paar is er één chromosoom afkomstig van de moeder en één van de vader. Chromosomenparen zijn gerangschikt naar grootte, van groot naar klein, van 1 t/m 22. Het laatste paar chromosomen bestaat uit de geslachtchromosomen. Zij bepalen het geslacht. Een vrouw heeft twee X-chromosomen, een man heeft één X en één Y chromosoom.

In tegenstelling tot gewone lichaamscellen bevatten de

geslachtscellen (de eicellen en de zaadcellen) slechts 23 chromosomen, van ieder paar één. Bij de bevruchting (de versmelting van de eicel met de zaadcel) krijgt een kind dus 23 chromosomen van de moeder en 23 chromosomen van de vader, die dan weer 23 chromosomenparen (46 chromosomen) vormen. De chromosomen kunnen we bekijken onder de microscoop.

## DNA en Genen

Een chromosoom is een lange draad DNA. DNA bestaat uit twee lange strengen die in de vorm van een dubbele helix om elkaar heen gedraaid zijn.



Het DNA bevat een code waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn vastgelegd. Het DNA bestaat (o.a.) uit vier verschillende letters (ook wel basen genoemd): A, T, G en C. Een stukje DNA dat de

code bevat voor één eigenschap, noemen we een gen. Het DNA van de mens bevat ongeveer 20.000 genen. De code van de genen (dus de volgorde van de letters A, T, G en C) zijn een mal voor het maken van eiwitten. Eiwitten bestaan uit aminozuren. Drie letters samen bepalen wat voor aminozuur wordt gemaakt. Meerdere aminozuren worden samengevoegd om vervolgens één eiwit te vormen.

Omdat alle chromosomen in tweevoud aanwezig zijn, zijn ook alle genen in tweevoud aanwezig.

## Mutatie of pathogene variant

Als er een afwijking of fout zit in een gen kan het zijn dat er een ander of helemaal geen eiwit wordt gemaakt. Dit kan de oorzaak zijn van ziekten. Zo'n afwijking in een gen wordt ook wel een mutatie of pathogene variant genoemd. Het kan alleen onderzocht worden met gericht DNA onderzoek.

Voor DNA-onderzoek wordt meestal bloed gebruikt. Er wordt dan DNA geïsoleerd uit de witte bloedcellen.

**Mutaties**

normaal	●●●●●●●●●●
puntmutatie	●●●●●●●●●●
normaal	●●●●●●●●●●
deletie	●●●●●●●●●●
normaal	●●●●●●●●●●
insertie	●●●●●●●●●●
normaal	●●●●●●●●●●
inversie	●●●●●●●●●●

**Mutatie: een verandering in het erfelijke materiaal**

- Wie oud was las erg rap.
- Wie -----
- Wie oud was was erg rap.
- Wie oud was las rap.
- Wie ouw asl ase rgr ap.

## Voorbeelden van mutaties zijn:

- Een andere bouwsteen (base of letter); dit noemen we een puntmutatie
- Het ontbreken van één of meerdere basen (een deletie)
- Een of meerdere basen is/ zijn ingevoegd (insertie)
- Er heeft een omkering van een aantal basen plaatsgevonden (inversie).

## Toelichting figuur 2:

In deze figuur is de DNA-code voor een gen voorgesteld door een zin. De eerste zin is de normale situatie. Bij de tweede zin is het grootste deel van de zin verdwenen (een deletie); hierdoor is het onmogelijk de zin te begrijpen. Bij de derde zin is één letter veranderd (een puntmutatie), de zin blijft leesbaar maar heeft een andere betekenis gekregen. Bij de vierde zin is één woord verdwenen, de betekenis van de zin blijft echter duidelijk. Bij de laatste zin is er één letter verdwenen (de "d") waardoor het hele patroon verschuift en de zin onleesbaar is geworden. Soms worden veranderingen in de genen aangetroffen waarvan het onzeker is of de functie van het gen hierdoor beïnvloed wordt. Dit noemen we ongeclassificeerde variant (UV). Een voorbeeld hiervan zou de zin 'wie oud was las rap' kunnen zijn.

## Overerving

Erfelijke ziekten kunnen op verschillende manieren overerven. Hieronder volgen enkele voorbeelden.

## Autosomaal dominante overerving

Autosomaal betekent dat de aanleg voor de aandoening niet op één van de geslachtschromosomen ligt en dat de aandoening zowel bij mannen als bij vrouwen voor kan komen. Dominant betekent dat iemand om de aandoening te krijgen maar in één van de beide exemplaren van een gen de mutatie hoeft te hebben. Als iemand een dominante aandoening heeft, kan hij/zij of het normale gen of het gen met de mutatie aan de kinderen doorgeven. Voor elk kind geldt daarom een kans van 50% (1 op 2) op de aandoening en een kans van 50% om de aandoening niet te hebben.

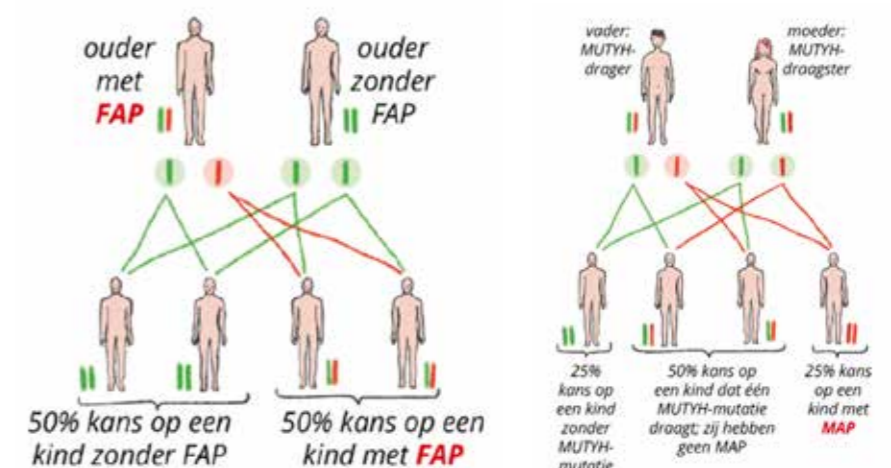
Lynch syndroom en Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) zijn voorbeelden van aandoeningen die autosomaal dominant overerven.

Autosomaal recessieve overerving  
Recessief betekent dat iemand alleen de aandoening heeft als

beide exemplaren van het gen een mutatie hebben. De ouders zijn dan beiden drager van één mutatie en hebben de aandoening niet. Als ouders allebei drager zijn van een mutatie in hetzelfde gen, bestaat er een kans van 25% (1 op 4) dat zij allebei de mutatie doorgeven aan hun kind. Dit kind heeft dan de aandoening. Het is ook mogelijk dat één ouder het gen met de mutatie doorgeeft maar de andere ouder het normale gen, Of dat beide het normale gen doorgeven. In dat geval heeft het kind de aandoening niet. Die kans is 75% (3 op 4).

MAP, of MUTYH-gerelateerde polyposis is een voorbeeld van een autosomaal recessief overervende aandoening.

Mocht u vragen hebben naar aanleiding van dit stuk dan kunt u contact opnemen via: [polikg@amsterdamumc.nl](mailto:polikg@amsterdamumc.nl)





# Jesse Swen

## ‘Grote stappen in het DNA-profiel van patiënten’

Iedere patiënt reageert anders op een geneesmiddel. Dat heeft onder andere te maken met de verschillen in DNA tussen mensen. Om beter te kunnen voorspellen wat het effect is van een medicijn op een patiënt, onderzoekt prof. dr. Jesse Swen hoe de genetische variatie in mensen invloed heeft op de werking van een middel. Zodat we geneesmiddelen beter kunnen afstemmen op de individuele patiënt.

Swen is hoogleraar klinische farmacie bij het LUMC. Hij wil met zijn onderzoek beter inzicht krijgen in welke genetische variatie leidt tot verschillen in de reactie op geneesmiddelen en welke mechanismen in het lichaam hiervoor zorgen. ‘We onderzoeken al zo’n 50 jaar de verschillen in het DNA-profiel van patiënten in relatie tot hun reactie op medicijnen, maar de laatste 10 jaar zijn er echt grote stappen gezet.’

### DNA-medicatiepas

Zo was Swen als hoofdonderzoeker betrokken bij de internationale PREPARE-studie, die recent in de Lancet werd gepubliceerd. De onderzoekers ontwikkelden een DNA-medicatiepas, waarin het DNA-profiel van een patiënt gekoppeld wordt aan medicijnen waarvan de verwerking wordt beïnvloed door het DNA. Uit het onderzoek blijkt dat het risico op een ernstige bijwerking met 30 % afneemt als de dosering wordt afgestemd op het DNA van patiënten. Swen: ‘Uit het DNA-profiel van de patiënt kunnen we aflezen hoe snel bepaalde geneesmiddelen worden afgebroken door het lichaam. Als het profiel laat zien dat er sprake is van bijvoorbeeld een snellere of minder snelle afbraak van het medicijn, kunnen artsen de dosering van het geneesmiddel aanpassen voor de betreffende patiënt.’

### Samenwerking

Bij de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen voert de farmaceutische sector vaak al in een vroeg stadium farmacogenetisch onderzoek uit en soms wordt bij registratie een farmacogenetische test verplicht. ‘Een goede ontwikkeling, vindt Swen. ‘Geneesmiddelen die afgestemd zijn op het DNA van de patiënt worden steeds meer de standaard. Daarbij is



“Geneesmiddelen die afgestemd zijn op het DNA van de patiënt worden steeds meer de standaard.”  
Jesse Swen, hoogleraar klinische farmacie LUMC

samenwerking tussen academie en de farmaceutische sector essentieel.’ De geneesmiddelenrespons is onder te verdelen in twee processen, licht Swen toe. ‘Wat doet het geneesmiddel in het lichaam (farmacodynamiek) en hoe wordt het opgenomen en in het lichaam verwerkt (farmacokinetiek)? Veel geneesmiddelen worden afgebroken door CYP-enzymen in de lever, en dat werkt dus niet bij iedereen hetzelfde. Onderzoek naar de activiteit van het leverenzym CYP2D6 laat zien dat 5 tot 10% van de Nederlanders geen CYP2D6-activiteit heeft, 40% heeft een verminderde activiteit, 50% heeft een normale activiteit, en een kleine groep heeft een verhoogde activiteit.’

### Levensbelang

Afgelopen jaren heeft Swen veel onderzoek gedaan naar de reactie van het lichaam op bepaalde

medicatie. ‘De farmacogenetica werkgroep van apothekersorganisatie KNMP heeft voor circa 50 geneesmiddelen adviezen opgesteld over hoe de behandeling aangepast kan worden aan de individuele patiënt’, legt hij uit. Bij bijvoorbeeld geneesmiddelen tegen borsten dikke darmkanker heeft 30% van de patiënten last van ernstige toxiciteit doordat het lichaam het medicijn niet kan omzetten. Hierdoor krijgen deze patiënten een te hoge dosis van het medicijn en dus een te hoge toxiciteit. Tot 1% van de patiënten overlijdt daardoor aan de behandeling. Als van deze patiënten het genetisch profiel bekend is, kunnen we dit overlijden voorkomen.’ Ook bij een geneesmiddel dat bloedstolling tegengaat na het plaatsen een stent, is het DNA-profiel van de patiënt doorslaggevend voor de werking. Swen: ‘Als er, ondanks het gebruik van medicatie, opnieuw hartinfarct optreedt, wordt pas duidelijk dat het geneesmiddel niet goed heeft gewerkt. Ook bij deze patiënten, kan een DNA-profiel van levensbelang zijn.’

### Werk aan de winkel

Circa 7000 patiënten uit 7 landen namen deel aan de PREPARE-studie, verspreid over meerdere specialismen, waaronder oncologie, cardiologie. ‘Het is de eerste grootschalige studie die laat zien dat het echt werkt om de behandeling met medicijnen af te stemmen op het DNA-profiel van een patiënt. Maar, er is nog veel werk aan de winkel’, benadrukt Swen. ‘Met de huidige DNA-tests wordt nog maar een klein deel van de genetische variatie van de patiënt in kaart gebracht. Er valt nog een wereld te winnen in het onderzoek naar de genetische variëteit in mensen. Uit onderzoek met tweelingen weten we dat meer dan 50% van het erfelijke component van de CYP2D6 activiteit met de huidige tests nog niet kunnen

“Uit het DNA-profiel van de patiënt kunnen we aflezen hoe snel bepaalde geneesmiddelen worden afgebroken door het lichaam”

verklaren. Daarnaast is het belangrijk om de kennis die we hebben over de rol van DNA samen te brengen met andere zaken die van invloed kunnen zijn. Zo weten we dat andere medicatie van de patiënt, maar ook gewicht en leeftijd een rol spelen bij de dosering. En ook een infectie kan behoorlijk invloed hebben op de snelheid waarmee het lichaam een geneesmiddel afbreekt.

### Kamervragen

De DNA-medicatiepas is nog relatief nieuw, ‘en nu is het zaak de pas te implementeren in de zorg’, aldus Swen. ‘We kunnen natuurlijk nu niet ineens alle Nederlanders genetisch gaan testen, dat is financieel en praktisch niet haalbaar. We moeten bekijken bij welke patiënten een DNA-onderzoek het meest effectief is. Wie we standaard moeten testen, en wie niet. Op dit moment voert het consortium dat de PREPARE-studie heeft gedaan een kosteneffectiviteitsstudie uit.’ De eerste Kamervragen over de toepassing zijn gesteld en afgelopen maand besproken, aldus Swen. ‘Dat is belangrijk want alleen als alle partijen betrokken bij de zorg hier aandacht voor hebben, kunnen we dit in de praktijk verder brengen.’

**Bron: Vereniging Innovatie Geneesmiddelen**



# Oncogenetica

Door: Karin van der Tuin, Clinical Geneticist LUMC

Een aantal jaren geleden ontmoette ik Julia op de poli voor vragen over erfelijkheid (Klinische Genetica) in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). Ik, net afgestudeerd, nog wat onwennig in mijn witte jas en zij in een fel gekleurde Disney trui. Julia is een meisje van net 12 jaar oud, waarbij schildklierkanker werd vastgesteld. Zij en haar ouders hadden drie belangrijke vragen voor mij. Julia vroeg: "Waarom heb ik schildklierkanker? Haar ouders vroegen: "Kunnen haar broer Jan, en zusje Anne dat ook krijgen? en zo ja, kunnen we dat dan voorkomen?"



Alle namen zijn fictief

Om antwoord te geven op bovenstaande drie vragen moeten we eerst iets meer leren over het ontstaan van kanker en welke rol ons DNA daarbij speelt. Onze DNA-code bestaat uit 6 miljard letters die er samen gedeeltelijk voor zorgen dat jij bent wie je bent, en ik ben wie ik ben. Je kunt onze DNA-code zien als een boek, waarin al onze erfelijke eigenschappen zijn beschreven. Dit boek heeft ruim 20.000 hoofdstukken (*genen*). De gehele DNA-code (2 meter) zit in alle cellen van ons lichaam. We hebben de helft van ons DNA van onze vader (zaadcel) en de andere helft van onze moeder (eicel). Daardoor hebben we alle erfelijke eigenschappen dubbel. Op een

kritieke plaats in de DNA-code kan 1 letterverandering het verschil betekenen tussen jou en iemand met een ernstige lichamelijke en/of verstandelijke beperking. Terwijl je op een andere plaats wel een hele bladzijde of zelfs meerdere hoofdstukken (*genen*) kunt missen zonder dat je daar direct problemen van ondervindt.

Kanker ontstaat doordat een aantal cellen zich ongecontroleerd gaan vermenigvuldigen. Dat komt omdat er 'foutjes' (*varianten*) in de DNA-code zijn ontstaan. Er zijn meerdere opeenvolgende DNA-fouten in één cel nodig voordat er kanker ontstaat. DNA varianten kun je overgeërfd hebben van je ouders maar ze kunnen ook gedurende het leven ontstaan (*somatisch*). Deze 'nieuwe' DNA varianten ontstaan door pech (*replicatiefouten*) of omgevingsfactoren.

Iedere keer wanneer een cel zich vermenigvuldigt moet de gehele DNA-code gekopieerd worden, zodat het DNA daarna opgesplitst kan worden in twee dochtercellen. Je kunt je voorstellen dat als je de gehele DNA-code (6 miljard letters) moet overschrijven, dat je dan weleens een foutje maakt. Dit soort fouten zijn pech en noemen we replicatiefouten. Hoe ouder je bent, hoe vaker je cellen vermenigvuldigd zijn, dus hoe meer DNA-fouten er zijn ontstaan en hoe groter de kans op kanker is. Om het aantal replicatiefouten te beperken heeft ons DNA een soort 'spellingschecker' en een reparatie mechanisme, maar helaas haalt die niet alle fouten eruit. De gevolgen van een DNA-fout kun je opdelen in drie categorieën. DNA-varianten die: 1) geen invloed op de functie van de eigenschap hebben, 2) de functie veranderen, of 3) de cel dusdanig schaden dat de cel dood



*Regelmatische en langdurige blootstelling aan schadelijke stoffen (zoals röntgenstraling, sigarettenrook of asbest) vergroot de kans op DNA-fouten. Deze stoffen beschadigen rechtstreeks het DNA. Deze DNA varianten kun je voorkomen met een gezonde leefstijl*

gaat. De eerste en laatste categorie leiden over het algemeen niet tot tumor ontwikkeling. Varianten die de functie veranderen kun je vergelijken met de spellingcontrole van Word; als een woord wel bestaat maar niet past in de zin dan wordt de fout niet herkend. Er hoort bijvoorbeeld te staan: DNA is super interessant! Maar door een paar kleine letter veranderingen komt er te staan: DNA is super irritant! Dan heb ik wel een probleem.

Krijgen dan alleen rokende bejaarden die naast een kolencentrale wonen kanker? Nee. En hoe komt het dat kinderen kanker krijgen? Dat komt omdat sommige kinderen een DNA variant hebben overgeërfd van hun ouders. Dit betekent dat deze (eerste) DNA variant in alle cellen van hun lichaam zit. De kans dat daar een tweede, derde en uiteindelijk vierde fout bij komt is veel groter dan als je geen overgeërfd DNA variant had. Bij kinderen en jongvolwassen spelen omgevingsfactoren en replicatiefouten een kleinere rol waardoor de rol van erfelijke factoren waarschijnlijk groter is.

Kanker is niet erfelijk, maar de aanleg daarvoor wel. We spreken dan ook van een *tumor predispositie syndroom*. Kenmerken die kunnen wijzen op een erfelijke vorm van kanker zijn: 1) kanker op jonge leeftijd, 2) meerdere familieleden met dezelfde soort kanker, 3) vaker dan een keer kanker krijgen, en 4) combinaties van tumoren die passen bij een bepaald syndroom.

Zoals je inmiddels misschien wel duidelijk is geworden, betreft het een complex samenspel van vele factoren. Genetisch onderzoek levert niet alleen nieuwe inzichten op over tumorontwikkeling maar kan ook direct worden toegepast in de klinische praktijk. Hierbij is de samenwerking tussen de verschillende betrokken medisch specialismen essentieel.

...terug naar de vragen van Julia en haar ouders. We hebben haar complete DNA-code bekeken, alle 6 miljard letters. Dit is een computerbestand van ongeveer 180Gb. Haar DNA-code hebben we vervolgens vergeleken met een 'standaard' code (*referentie*). Maar wat is eigenlijk 'normaal'? We zijn allemaal immers zo verschillend. Hoewel, jij en ik hebben meer dan 99.9% van ons DNA gemeenschappelijk. Gek hè? Of toch niet? Jij en ik hebben allebei twee ogen, tien vingers met tien nagels en twee longen. En we kunnen allebei lezen, eten, lachen en huilen. Die 0.1% verschillen in de DNA-code is omgerekend dus 4 miljoen DNA varianten. Dat is dan toch best veel!

Zoeken naar die ene DNA variant die ervoor zorgde dat Julia schildklierkanker kreeg, lijkt misschien zoeken naar een speld in een hooiberg, ik vind dat juist een uitdaging!

Het nadeel van zo breed DNA onderzoek, is dat je soms ook varianten vindt waarvan de betekenis onduidelijk is. Of varianten die geen relatie hebben tot de ziekte, dus waar je eigenlijk niet naar opzoek was (*nevenbevindingen*). Deze DNA varianten kunnen echter wel consequenties hebben voor iemands gezondheid, daarom is uitgebreide erfelijkheidsvoorlichting voor een DNA test ontzettend belangrijk.

Gelukkig hoeven we deze 4 miljoen varianten niet een voor een met de hand na te lopen maar konden we dit systematisch doen. We hebben eerst gekeken naar erfelijke eigenschappen (*genen*) waarvan we al weten dat ze belangrijk zijn bij het ontstaan van kanker. We kijken daarbij alleen naar varianten die maar zelden (<0.1%) voorkomen in een grote DNA-database met gezonde personen. Immers, als veel mensen die variant zouden hebben dan zouden er ook veel meer mensen schildklierkanker krijgen. Vervolgens kijken we in het bijzonder naar varianten die de functie van het gen ernstig verstoren.

Een DNA variant kan ervoor zorgen dat een gen niet meer (goed) werkt. Dat is vervelend als het bijvoorbeeld gaat om het DNA reparatie apparaat. Deze genen zijn juist bedoeld om tumoren te voorkomen. Als deze niet goed werken, ontstaan er meer fouten dan 'normaal' en daardoor heb je een verhoogd risico op kanker. Gelukkig hebben we al onze erfelijke eigenschappen dubbel. Zo hebben we tenminste nog 1 goed werkende kopie. Vaak zie je dat in tumoren deze tweede kopie ook beschadigd is ('2-hit-model'). Aan de andere kant kan een DNA fout er ook voor zorgen dat een eigenschap juist overactief werkt. Als dit gebeurt bij een eigenschap is die er voor zorgt dat cellen zich gaan vermenigvuldigen of verspreiden door het lichaam, kan dit kanker veroorzaken. Dan helpt het hebben van een tweede (normale) kopie niet.

... bij Julia waren we in staat om de ziekte veroorzakende DNA variant (*mutatie*) te vinden. Zodra we de erfelijke DNA variant hebben gevonden kunnen we ook andere familieleden onderzoeken (zie figuur 3, stamboom). Nu hoefden we niet de gehele DNA-code te bekijken. We kijken direct op die ene specifieke plek waar de DNA variant bij Julia is gevonden. Uit aan-

vullend onderzoek bleek dat Julia deze DNA variant heeft overgeërfd van haar moeder. Haar moeder is gezond. Gek zou je denken? Nee dat is niet gek. Het is niet zo dat iedereen met deze DNA variant ook schildklierkanker ontwikkeld (*onvolledige penetrantie*). Zoals eerder gezegd, kanker ontstaat door een opstapeling van DNA veranderingen. Naast de erfelijke aanleg moeten er dus nog nieuwe DNA veranderingen bijkomen om ook echt ziek te worden. In het geval van Julia is dit waarschijnlijk pech. Zij is voor zover bekend niet blootgesteld aan schadelijke stoffen. Haar broer Jan heeft dezelfde variant als Julia. Jan is gezond. We maken jaarlijks een echo van zijn schildklier om eventuele afwijkingen zo vroeg mogelijk op te sporen. Julia haar zusje Anne heeft de variant niet geërfd. Zij kan gerustgesteld worden en hoeft geen extra controles te krijgen.

Net als je de ene vraag beantwoord hebt, volgen er alweer een nieuwe vragen: hoeveel procent van de kinderen met schildklierkanker heeft een erfelijke aanleg? Welke erfelijke eigenschappen spelen een rol? En hoeveel procent van de mensen met deze erfelijke belasting wordt daadwerkelijk ziek? Dat weten we eerlijk gezegd niet, dus dat gaan we verder onderzoeken. De antwoorden op deze vragen kunnen direct worden toegepast in de klinische praktijk. Moeten alle kinderen met schildklierkanker verwezen worden voor DNA onderzoek? En wat moeten we zeggen tegen mensen die de erfelijke aanleg hebben maar nog niet ziek zijn? Hoe vaak moeten we hen controleren en vanaf welke leeftijd? Vragen die niet alleen belangrijk zijn voor de patiënt maar ook voor diens familie.



Het Erfocentrum geeft algemene informatie over erfelijkheid en erfelijke en/of aangeboren aandoeningen. Voor persoonlijk medisch advies verwijst het Erfocentrum naar de huisarts, verloskundige, specialist, hulpverlener of één van de afdelingen Klinische Genetica in Nederland.

De folder 'Voorspellend DNA-onderzoek 'Waarom wel of niet' kunt u bestellen bij het Erfocentrum door een mail te sturen naar: [erfolijn@erfocentrum.nl](mailto:erfolijn@erfocentrum.nl)

U kunt deze folder downloaden via: <https://tinyurl.com/VoorspellendDNA>  
Of via de QR-code:



Op de site van Erfelijkheid.nl kunt u allerlei brochures, die met erfelijkheid hebben te maken downloaden en eventueel zelf uitprinten: <https://tinyurl.com/ErfBrochures>

Of via de QR-code:



Verwijzing naar DNA-onderzoek Lynch: <https://tinyurl.com/KeuzeDNA>

Of via QR- code:



#### Is kanker erfelijk?

Bij ongeveer 95% van de mensen die kanker krijgt, komt dat niet door erfelijkheid. Soms weten we de oorzaak, zoals bepaalde straling, roken of onbeschermd zonnen. Maar vaak is het toeval. Bij ongeveer vijf procent van de mensen is de oorzaak een erfelijke aanleg.

## Uw aandacht in het bijzonder voor:



### 'Commerciële DNA-gezondheidstesten misleidend'. Audio

Je ziet ze wel eens voorbij komen: advertenties om je DNA door te lichten op kansen op ernstige ziektes. Dit soort testen zijn 'voor het grootste deel gewoon onzin', zegt DNA-docent en hoogleraar Marc van Mil in Spraakmakers.

### DNA-pas belooft minder bijwerkingen, betere patiëntenzorg en lagere kosten

Als je op basis van DNA de dosering van bepaalde geneesmiddelen aanpast, kan dat de incidentie van bijwerkingen met 30% verlagen. Dat laat de grote internationale PREPARE-studie zien, die begin 2023 werd gepubliceerd in The Lancet. Studietoördinator prof. dr. H.J. (Henk-Jan) Guchelaar wil een DNAMEDICATIEPAS.

### Nieuwe inzichten over de ontwikkeling van kanker door Nederlands onderzoek

Grootschalige Nederlandse DNA data-analyse toont belangrijke en nieuwe inzichten in verschillen tussen primaire en uitgezaaide kanker. Deze inzichten geven relevante aanknopingspunten voor de verbetering van de behandeling van kanker. De resultaten van dit onderzoek zijn vandaag gepubliceerd in de gerenommeerde vaktijdschriften Nature en Nature Genetics.

### RIVM : DNA-technologie biedt veel kansen voor gezondheid van Nederlandse bevolking

DNA(deoxyribonucleic acid)-technologie heeft veel potentie om de zorg en volksgezondheid te verbeteren. Dat blijkt uit gesprekken van het RIVM met betrokkenen als zorgverleners, onderzoekers, patiëntvertegenwoordigers en productontwikkelaars. Zij vinden dat deze techniek bijvoorbeeld meer kan worden gebruikt om eerder en beter.

### Zeldzame kanker & niet-zeldzame kanker: even veel behandel mogelijkheden gevonden na DNA-test tumor

24% van alle mensen met kanker heeft een zeldzame vorm van kanker. In de huidige praktijk heeft deze groep patiënten minder toegang tot moleculaire diagnostiek en nieuwe behandelingsmogelijkheden dan patiënten met meer gangbare vormen van kanker.

### www.kankerindefamilie.nl

Een mutatie is een foutje in een gen, waardoor er een hoger risico op kanker is. Natuurlijk staat je leven dan op zijn kop! Hoe zorg je ervoor dat kanker jou er niet onder krijgt? Wat betekent dit voor jou, je familie en je kinderen? Stichting Erfelijke Kanker Nederland brengt al die verhalen samen. Wij geven informatie, organiseren lotgenotencontact en komen op voor de grote groep mensen met erfelijke kanker in de familie. Heb je ons nodig? Wij zijn er voor je. Je bent niet alleen.



Volg nu live Lynch - oproep:  
[https://youtu.be/PMbW\\_u\\_er80](https://youtu.be/PMbW_u_er80)



Volg nu Lynch - teaser:  
<https://tinyurl.com/LynchTeas>



# Een constatering: Iedereen kan kanker krijgen, maar vooral hogeropgeleiden krijgen een genetisch onderzoek

**Klinisch geneticus Margreet Ausems** Relatief weinig kankerpatiënten met een lage opleiding krijgen een genetisch onderzoek. „We moeten de zorg anders inrichten.” Kanker kan iedereen treffen. Toch ziet klinisch geneticus Margreet Ausems vooral witte en hoogopgeleide patiënten in haar spreekkamer. Patiënten zonder vervolgopleiding of met een migratie-achtergrond ziet ze zelden. „Maar die mensen krijgen natuurlijk ook kanker. Hoe kan het dat die niet bij ons terecht komen?”

## Drempel verlagen

Margreet Ausems (1964) studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht en rondde in 1995 haar specialisatie tot klinisch geneticus af. Sinds juli 2021 is ze hoogleraar klinische oncogenetica. Mede door corona sprak ze pas in april dit jaar haar oratie uit: *Verlaag de drempel: betere toegang tot genetische zorg bij kanker.*

Ausems is gespecialiseerd in kanker. Patiënten met borstkanker of eierstokkanker komen bij haar om te laten onderzoeken of erfelijke aanleg een rol speelde bij het ontstaan van hun kanker. Als dat zo is, is dat vaak het startpunt voor een onderzoek naar dragerschap in de familie. En de patiënt zelf kan in aanmerking komen voor preventieve operaties, extra controles of een aangepaste behandeling. „Alles om te voorkomen dat iemand op jonge leeftijd aan kanker overlijdt.”

Cruciaal dus dat alle kankerpatiënten die in aanmerking komen voor DNA-onderzoek dit ook krijgen aangeboden, vindt Ausems. „En hoe schrijnend dat we sommige groepen niet bereiken.” Dat vond Ausems al sinds ze begon bij klinische genetica. „Een jaar na mijn afstuderen werkte ik als poortarts bij spoedeisende hulp en chirurgie in Overvecht in Utrecht. Een fantastisch jaar, de hele maatschappij kwam voorbij. Maar toen ik een jaar later als arts-assistent geneticus begon in het academisch ziekenhuis was die diversiteit verdwenen.” Ausems probeert de toegang tot DNA-onderzoek verbeteren. Ze schoolt huisartsen en medisch specialisten bij. Ze zette een communicatietraining op voor medisch specialisten. Ze maakte patiëntenbrieven begrijpelijker voor laaggeletterden. „Ik ben trots op alles wat we hebben opgezet. Maar het is niet genoeg. De meest kwetsbare groepen patiënten bereiken we nog steeds niet voldoende. We moeten de zorg daarom anders inrichten.” Als

hoogleraar klinische oncogenetica aan het UMC Utrecht wil Ausems daar werk van maken, begin april sprak ze haar oratie uit.

## Je moet niet een verhaal afsteken en daarna vragen: heeft u alles begrepen? Dan zegt iedereen ‘ja’

Hoe groot zijn de verschillen? „We zijn begonnen om iedereen met kanker die naar ons werd verwezen te vragen: wat is je hoogst genoten opleiding? En we zagen meteen dat maar heel weinig mensen laagopgeleid zijn: 4 procent. Bijna 40 procent van de patiënten die verwezen worden zijn hoog opgeleid.”

„Later toonden we aan dat bij jonge Turks- en Marokkaans-Nederlandse borstkankerpatiënten aanzienlijk minder genetisch onderzoek wordt verricht: 48 procent van de patiënten met Turkse of Marokkaanse achtergrond kreeg een DNA-onderzoek tegenover 81 procent van de patiënten zonder migratie-achtergrond.

„En juist voor deze vrouwen is er vaak goede reden om DNA-onderzoek te doen. Vrouwen met een Turkse of Marokkaanse achtergrond krijgen minder vaak borstkanker, maar als ze het krijgen, is het vaak op een jongere leeftijd en is de kanker agressiever.”

## Hoe komt het dat ze wegblijven?

„Sommige patiënten hebben beperkte gezondheidsvaardigheden. Dat betekent dat ze informatie over hun gezondheid minder goed kunnen vinden, begrijpen en toepassen. Dat probleem moet je als behandelaar van iemand met kanker wel herkennen. Je moet niet een verhaal afsteken en daarna vragen: heeft u alles begrepen? Dan zegt iedereen ‘ja’. Een eenvoudige manier om erachter te komen of mensen informatie begrijpen is de terugvraagmethode. Wat ik vraag is: wat gaat u uw zoon straks vertellen over ons gesprek?”

**Als zorgverlener weet je niet dat er mensen zijn voor wie het al moeilijk is om op een afspraak te verschijnen.**

„We onderschatten als artsen vaak hoe ingewikkeld een behandeltraject is. Een verwijzing naar een geneticus in een academisch ziekenhuis is op zichzelf al een barrière. Een collega zag eens een man voor de lift staan. Hij had pas een dag later een afspraak, maar wilde nu al weten waar hij de volgende dag moest zijn, dus was hij op zijn brommertje van Hilversum naar het ziekenhuis in Utrecht gegaan. „Als jij als zorgverlener die man de volgende dag spreekt, weet je dat niet. Dan weet je niet dat er mensen zijn voor wie het al moeilijk is om op een afspraak te verschijnen. Daar staan wij niet bij stil. „Ik denk dat we de genetische zorg bij kanker toegankelijker maken als de behandelend chirurg, gynaecoloog of uroloog zelf het gesprek met de patiënt voert over DNA-onderzoek. Alleen patiënten met een afwijkende uitslag komen dan bij de klinisch geneticus. We hebben laten zien dat dat kan. Dat het werkt. Maar daar ging wel weerstand aan vooraf.”

## Van wie?

„Van behandelaars die zeggen: die genetica, dat is jullie vak, dat moeten jullie doen, we hebben er de tijd niet voor. En ook collega-genetici die denken, dit is toch ons werk. Maar we zijn heel kleine beroepsgroep. Er zijn maar 160 klinisch genetici in Nederland, en daarvan doet een deel oncogenetica. Er is dus een wachtlijst. Het werkt efficiënter als we genetica meer mainstream maken.”

## Je legt de bal in alle projecten bij de behandelaars. Je richt je niet op patiënten.

„Natuurlijk kunnen we folders of websites voor patiënten maken. Maar ik geloof dat we veel meer mensen bereiken als je het gedrag verandert van behandelaars. Neem huisartsen. Die denken soms dat ze zich niet hoeven te bemoeien met de patiënt met kanker, want dat gebeurt in het ziekenhuis. Maar dat gebeurt niet altijd. Dus in nascholing vertel ik ze: jullie hebben daar ook een rol in. „Als je ziet dat iemand van 36 borstkanker heeft



gehad, misschien de taal niet goed spreekt, of wat lager opgeleid is, en je in het dossier geen brief van een klinisch geneticus ziet, dan hoop ik dat je daar vragen over stelt.

## Ik wil het landelijk implementeren. Maar ik krijg er geen financiering voor.

„We hebben een pilot gedaan waarin we huisartsen aansporen om in hun praktijk actief vrouwen op te sporen die eierstokkanker hebben overleefd om ze uit te nodigen voor een onderzoek bij klinische genetica. Eierstokkanker is bij 10 tot 15 procent van de vrouwen die het krijgen erfelijk. Sinds 2015 komen daarom alle vrouwen met eierstokkanker in aanmerking voor genetisch onderzoek. „Mooi, maar ik was bezorgd om alle vrouwen die in het verleden eierstokkanker hebben gehad. Er zijn nog meer dan 5.000 vrouwen in leven die het hebben overleefd, die allemaal nichten en dochters en zussen hebben die baat kunnen hebben van DNA-onderzoek. Dat is laaghangend fruit. Niet ingewikkeld. En je gaat er levens mee redden. Ik wil het landelijk implementeren. Maar ik krijg er geen financiering voor.”

## Waarom niet?

„Daar kom je nooit helemaal achter. Je dient een voorstel in, het wordt beoordeeld en dan afgewezen.” Maar er gaan in Nederland toch enorme bedragen naar moleculair kankeronderzoek? „Klopt. En daarvan is de maatschappelijke impact minder groot. Dat is ook mijn irritatie. Ja, natuurlijk is het niet super innovatief wat wij doen, maar het kan levens redden. De huisartsen die deelnemen hebben meer kennis van eierstokkanker. Die zijn meer alert als ze iemand met kanker in hun praktijk zien zonder brief van de klinisch geneticus.”

**Bron: Olijf Netwerk voor vrouwen met gynaecologische kanker**

# Lotgenoten vertellen over hun DNA ervaringen

## ‘Een DNA familieverhaal’, Anita Kaemingk

Vier was ik, toen mijn vader naar het ziekenhuis moest voor een darmoperatie. Dit was in 1968. Met mijn vader liep het goed af, de darmpoliep was goed te verwijderen. Dat was anders bij zijn twee neven en twee broers, die in de jaren erna ziek werden. Vanaf die tijd was dit familieverhaal, zonder dat het woord kanker viel, een terugkerend onderwerp aan onze keukentafel.

De eerste DNA-testen kwamen beschikbaar in de periode dat mijn oudste broer zijn eerste darmoperatie onderging. Ik was 28 en dacht optimistisch: “Als ik negatief test hoef ik nooit meer die beroerde coloscopieën te ondergaan.” Het gesprek over de uitslag werd mijn eerste slechtnieuwsgesprek. Maar pragmatisch als ik was, wist ik ook meteen waarvoor ik het voortaan zou doen. De screenings kregen betekenis.

Zo denken ook mijn nichten. Als ik naar hun ervaringen luister dan is ons familieverhaal er vooral een van pragmatisme. Zieny heeft pas 25 jaar geleden een DNA-test gedaan, ze was begin 40. “Ik was het eerder van plan maar kreeg al darmkanker. Het was stom toeval dat de aanvraag voor de test een dag na de diagnose op de mat lag. De behandelingen gingen even voor. Toen ik uiteindelijk de test deed, ging ik in mijn eentje voor de uitslag. Dat vond men bijzonder, maar ik wist het antwoord toch al. Hoewel de darmonderzoeken geen feest zijn, vind ik het goed om te weten of je drager bent of niet. Door de controles kun je snel worden behandeld. Dat ervaar ik eerder als een zegen dan als belastend. Dit zie ik ook terug bij mijn dochters, ook al gaan ze er verschillend mee om, de een nauwgezet en de ander wat nonchalanter.”

Karen was er altijd vanuit gegaan dat de gen-mutatie haar gezin had overgeslagen omdat haar moeder nooit problemen had gehad. “Maar”, zegt ze, “in 2002, ik was 41, kreeg ik zelf darmkanker en de specialist vermoedde meteen dat het erfelijk was. De tumor zat

namelijk aan het begin van de dikke darm en niet aan het eind bij de endeldarm. Toen mijn DNA-test positief bleek, liet mijn moeder zich ook testen. En inderdaad: zij had hetzelfde gen! Zij voelde zich enorm schuldig dat ik door haar ziek was geworden. Maar zij kon er natuurlijk niets aan doen. Mijn dochter van 23 heeft recentelijk ook haar eerste slechtnieuwsgesprek gehad. Nu de schok is verwerkt, herken ik haar vertrouwen in de controles. Samen weten we dat de ziekte niet ons leven zal beheersen.”

## ‘Het zit in je DNA’, Leo Euser

Het is een gevleugelde uitspraak in relaties: ‘het zit in je DNA’. Meestal gaat het dan over eigenschappen van de ander. In die uitspraak zit iets van een claim: ‘dat is niet te veranderen’ of: ‘zo is zij/hij nu eenmaal’. In een relatie heb je elkaar leren kennen met bepaalde eigenschappen, juist daarom verliefd geworden. En bij verliefd worden en zijn, is DNA ver weg, kan ik uit eigen ervaring zeggen. Toen ik Marja leerde kennen, hadden we het niet over ‘DNA’ of ‘Erfelijkheid’. Die begrippen waren toen ver weg. Dat werd ruim 30 jaar later wel anders.

In 2011 bleek dat mijn echtgenote Marja darmkanker had. Zij werd behandeld en de darmtumoren werden operatief verwijderd. Daarna kreeg Marja chemotherapie. Gelukkig was de operatie succesvol evenals het herstel daarna, hoe zwaar dat aanvankelijk - met de chemo's - ook was. Vervolgens bleek uit DNA-onderzoek dat Marja drager was van het Lynch-syndroom.

Dit gaf aanleiding tot een dergelijk onderzoek bij onze 4 kinderen. Wonder boven wonder bleken zij geen van allen drager te zijn. Bij hen zat het gelukkig niet in het DNA!

In de familie van Marja ging een zogenaamde familiebrief rond. Dat leek ons belangrijk, omdat een aantal familieleden zijn overleden aan kanker. Preventief onderzoek kan immers toekomstig leed voorkomen. Die brief werd tot onze verbazing echter niet door iedereen gewaardeerd en zelfs genegeerd.

Het Lynch-syndroom is een thema in ons leven geworden. Marja heeft de betekenis van de uitdrukking ‘het zit in je DNA’ aan den lijve leren kennen. De jaarlijkse onderzoeken herinneren er ons steeds weer aan.

Wat gebeurde er met mij, met ons? Twee woorden komen bij mij op. Het eerste is ‘aandacht’. De aandacht voor hoe het met Marja gaat, is nog meer dan voor 2011 een levensmotto geworden. Want het gaat natuurlijk soms wel eens even wat minder. Dat is niet gek na de ingrijpende operatie en wat er allemaal bij kwam kijken. Het tweede woord is ‘acceptatie’. Destijds ben ik verliefd geworden op Marja met haar hele DNA. Haar ziekte, en operatie hoorden daarbij, hoe zwaar het ook was. Mijn liefde voor Marja is vandaag niet anders dan vóór de diagnose Lynch. De uitdrukking ‘Het zit in je DNA’ accepteer ik ook als een levensmotto, zelfs als sprake is van het Lynch-syndroom.

**Leo Euser is 43 jaar getrouwd met Marja Berkhout. In 2011 kreeg Marja de diagnose darmkanker en Lynch Syndroom.**

## ‘DNA onderzoek: MSH-6 gen-mutatie’, Carol Richel

Het was rond mijn 28<sup>e</sup> voor mij bekend dat er in mijn familie een gen-mutatie met verhoogde kans op darm- en gynaecologische kanker is vastgesteld. Alweer bijna 14 jaar geleden. Het Lynch-syndroom, en om specifiek te zijn: een MSH6 gen-mutatie. In mijn nabije familie zijn mijn moeder en één van haar broers drager van deze gen-mutatie.

Ik heb me een jaar of vijf later via mijn huisarts laten doorverwijzen voor genetisch onderzoek. Ik deed dit niet eerder, omdat ik de noodzaak niet zo zag. Ik was relatief jong, ik had me ingelezen over screening (niet voor je 35<sup>ste</sup>), dus nog even wachten.

Ik heb toch rond mijn 33<sup>ste</sup>, na doorverwijzing via de huisarts, een gesprek gehad met een consulent van de polikliniek genetica in een academisch ziekenhuis, om me te laten voorlichten. Wat betekent het als ik de erfelijke aanleg voor darm- en gynaecologische kanker ook heb? Wat zijn mogelijke gevolgen, bijvoorbeeld

voor verzekeringen en wat zou het ongeveer inhouden om me te laten screenen? Er zat ook een andere zorgverlener bij, ik vermoed een maatschappelijk werker, die een kaartje meegaf voor eventuele vragen. Ik had daar persoonlijk geen behoefte aan. Wel goed en belangrijk dat dit standaard wordt aangeboden. Ik was er al over uit dat ik mij sowieso wilde laten testen.

Ik heb voor het DNA-onderzoek bloed laten prikken zodat kon worden vastgesteld of ik ook erfelijk belast was met de MSH6 gen-mutatie. Het wachten op de uitslag duurde redelijk lang - ongeveer 6 weken. Helaas bleek ook ik deze MSH6 gen-mutatie te hebben (Lynch-syndroom). Mede vanwege mijn werk destijds wist ik al het een en ander van gen-mutaties en de verhoogde kans op kanker.

Ik was eigenlijk wel benieuwd naar de verschillen in kansen op bepaalde vormen van kanker bij het Lynch syndroom. Voor MSH-6 gen-mutaties geldt mogelijk weer wat anders qua screening dan voor andere gen-mutaties bij het Lynch-syndroom. Daarom heb ik een gesprek aangevraagd met een klinisch geneticus (erfelijkheidsarts). Deze dokter kon mij meer informatie op maat bieden. Al blijft het lastig: het gaat altijd over ‘kansen’.

Niemand zit te wachten op de boodschap dat er mogelijk sprake is van erfelijke kanker vanwege een gen-mutatie. Het voordeel van ‘weten’ is wel dat je je op tijd kunt laten screenen, zodat mogelijke kanker in een vroeg stadium kan worden vastgesteld en ik hoop in de toekomst zelfs kan worden voorkomen.

## ‘DNA-onderzoek met familiale gevolgen’, Dick de Ruiter

LUMC medewerker: “Wilt u meewerken aan een DNA-onderzoek of de dikke darmkanker erfelijk is?” Wel dat wilde ik. “U hebt eerder aangegeven dat bij uw vader en een zus dikke darmkanker is geconstateerd, leven ze nog?” Dick: “Nee mijn vader overleed in ’86, mijn zus in ’89, de arts die mijn zus behandelde merkte op dat dit wel eens erfelijk kon zijn, ze was bijna 46 jaar oud!”

De LUMC medewerker vroeg: "Zou van uw vader en zus er nog weefsel zijn en in welk ziekenhuis zijn ze behandeld, weet u dat?" "Dat is lang geleden, of er nog weefsel is dat weet ik niet het is nu 1998. Waarom vraagt u dat?" "Mocht er weefsel zijn, kunnen we via DNA onderzoek nagaan of er sprake was van een erfelijke vorm van kanker!" Ik noemde de namen van de ziekenhuizen. "We gaan dat alles na, ja u krijgt zeker de uitslagen van deze DNA onderzoeken te horen. Kan ik een afspraak met u maken voor het DNA-bloedonderzoek, we komen naar u toe."

Enige tijd later werden een paar buisjes bloed afgenomen. Maanden daarna werd ik gebeld door een

medewerker van het LUMC: "Wij hebben de uitslagen van het DNA onderzoek binnen, bij uw vader en bij uw zus was sprake van een erfelijke vorm van kanker. Helaas ook bij u is via DNA onderzoek het vermoeden bevestigd, maar wij willen absolute zekerheid. Vindt u het goed dat er nog een keer bloed wordt afgenomen, voor alle zekerheid?" Het tweede onderzoek was bevestigend: erfelijke kanker: Lynch-genmutatie MSH6.

Het ging als een lopend vuurtje door de familie De Ruiter. In november 2000 werd door StOET, LUMC en neef Pieter (een chirurg te Alkmaar), een voorlichtingsmiddag in Leiden georganiseerd, met een zeer hoge opkomst aan familieleden.

Bloed werd afgenomen voor DNA onderzoek, ook bij onze zoon en dochter. Enige weken daarna werden we in Leiden uitgenodigd, de uitslag was bekend. Zowel zoon als dochter bleken via DNA erfelijk met Lynch te zijn belast.

Om toekomstige ellende te voorkomen werd het coloscopie onderzoek geadviseerd. Na afloop zijn we als gezin naar het nabije strand gegaan, er werd niet veel gezegd. Ik ben toen tussen zoon en dochter gaan lopen, heb m'n handen op hun schouders gelegd, merkte op: "Jullie hebben zoveel geniale eigenschappen van je vadersje geërfd, tja er kan altijd iets minder positiefs tussen zitten!" De verdrietige spanning was gebroken.

# Jongeren binnen de Stichting Lynch Polyposis

Door: *Elsa van Liere, arts-onderzoeker Maag Darm Leverziekten Amsterdam UMC en jongeren coördinator bij Stichting Lynch polyposis. email: [elsa.van.liere@lynch-polyposis.nl](mailto:elsa.van.liere@lynch-polyposis.nl)*

Sinds begin 2023 ben ik vrijwilliger bij de Stichting Lynch polyposis, met als functie "jongvolwassenen coördinator". Dit houdt in dat ik de belangen behartig van jongvolwassenen met Lynch/Polyposis, onderling contact bevorder tussen jongvolwassenen met Lynch/polyposis, en informatie verstrek gericht op jongvolwassenen met Lynch/polyposis, waarbij ik met jongvolwassenen iedereen in de leeftijd van 18 t/m 39 jaar bedoel. Naar mijn idee is het belangrijk specifiek aandacht te geven aan deze doelgroep, omdat de aandoeningen Lynch en Polyposis al op jonge leeftijd een rol spelen en deze doelgroep vaak kampt met andere vragen en behoeftes dan oudere lotgenoten. Vandaar dat ik mij graag binnen de Stichting Lynch Polyposis wil inzetten voor jongvolwassenen. Alhoewel ik zelf geen Lynch of Polyposis heb, houd ik mij in mijn werk als arts-onderzoeker veel bezig met beide erfelijke aandoeningen, en ben ik zelf ook jongvolwassen (28 jaar). Daarnaast hoop ik in nauw contact te staan met jongvolwassenen met Lynch/Polyposis, om zo vanuit hen te horen waar behoefte aan is en waar ik dus mee aan de slag kan gaan.

## De eerste plannen

In samenwerking met een professioneel animatiebedrijf zijn wij bezig met het ontwikkelen

van korte informatieve animaties, welke onderwerpen zullen bespreken die specifiek interessant en belangrijk zijn voor jongvolwassenen. Hierbij kunnen bijvoorbeeld de volgende vragen besproken worden: In mijn familie komt Lynch/polyposis voor, wat betekent dit voor mij en wat moet ik regelen? Hoe zit het met overerving en zwanger worden, en met verzekeringen en een hypotheek? Welke preventieve chirurgische operaties zijn er eventueel mogelijk? Moet ik mijn leefstijl aanpassen op het gebied van voeding, alcohol, beweging?

Naast de informatieve animaties zullen wij foto rapportages en persoonlijke verhalen met tips en ervaringen delen van jongvolwassenen met Lynch/Polyposis. Hiermee hopen wij voor verbinding te zorgen tussen jongvolwassenen met Lynch/Polyposis. De portretten zullen gemaakt worden door een jonge fotografe die zelf ook het Lynch syndroom heeft (Lin Woldendorp), en zullen in de privésfeer gemaakt worden. Hiervoor zijn we opzoek naar jongvolwassenen die hun verhaal en foto willen delen met lotgenoten (kan anoniem en je mag uiteraard meebeslissen over het hoe en wat); heb je interesse, stuur mij dan een mailtje! Daarnaast zal er op de contactdag van 11 November 2023 bij voldoende interesse een kleine



fotostudio gebouwd worden waar fotografe Lin en ik aanwezig zullen zijn, en waar jongvolwassenen met elkaar in contact kunnen komen en waar wij hun verhaal zullen portretteren. Ook hierbij geldt, heb je interesse, stuur mij dan een mailtje.

De informatieve animaties en persoonlijke foto's en verhalen zullen gedeeld worden via verschillende kanalen, zoals de Lynch Polyposis website (welke in een geheel nieuw jasje gestoken gaat worden en een specifiek kopje voor jongvolwassenen zal krijgen), het Contactblad, en een actief instagram account (@lynchpolyposis). Via het instagram account kunnen we ook van onze (jonge) volgers horen welke thema's en vragen zij graag willen dat wij bespreken, en zullen we ook andere webpagina's en instanties delen die nuttig kunnen zijn voor jongvolwassenen met Lynch/polyposis qua informatie, onderzoek, lotgenotencontact, belangenbehartiging et cetera. Volg dus allemaal lynchpolyposis op instagram!

Radboudumc



## De familiebrief: Informeren familieleden

Als je de eerste in de familie bent bij wie een erfelijke aandoening is vastgesteld, dan krijg je van de klinisch geneticus (erfelijkheidsarts) een papieren familiebrief mee.

Familieleden kunnen met deze brief naar de huisarts voor een verwijzing naar de klinisch geneticus. Toch maakt ongeveer de helft van de familieleden geen afspraak bij de klinisch geneticus. Dit willen we graag verbeteren.

De VSOP, Stichting Lynch Polyposis en het Radboud UMC ontwikkelen hiervoor een digitale familiebrief voor het Lynch-syndroom. De animatie die in deze digitale familiebrief komt is nu af. Deze kun je bekijken via de volgende link: <https://youtu.be/rWG8lPbnpwo>

We hopen dat dit familieleden helpt om te begrijpen waarom ze een familiebrief ontvangen en wat ze hiermee kunnen doen. De rest van de digitale familiebrief is nog in ontwikkeling. Als bij de evaluatie blijkt dat een digitale familiebrief met animatie meerwaarde heeft dan willen we het ook graag uitbreiden naar andere ziekenhuizen en andere aandoeningen.

Voor meer informatie over dit project kunt u contact opnemen met: Carol Richel ([Carol.Richel@lynch-polyposis.nl](mailto:Carol.Richel@lynch-polyposis.nl)) of Daphne Stemkens ([D.Stemkens@vsop.nl](mailto:D.Stemkens@vsop.nl))

De VSOP is de Patiënten-koepel voor zeldzame en genetische aandoeningen.

# Toevalsbevinding tijdens het prenatale onderzoek

Door: Drs. Maayke de Koning, arts-onderzoeker, Klinische Genetica LUMC

De diagnoses van Lynch en Polyposis worden niet met alleen darmonderzoeken vastgesteld, maar ook met DNA-onderzoek op bloed of weefsel. Gedurende het leven, verandert de DNA-code in principe niet. De vroegst mogelijke vorm van DNA-onderzoek kan daarom al tijdens de zwangerschap ('prenataal') plaatsvinden.



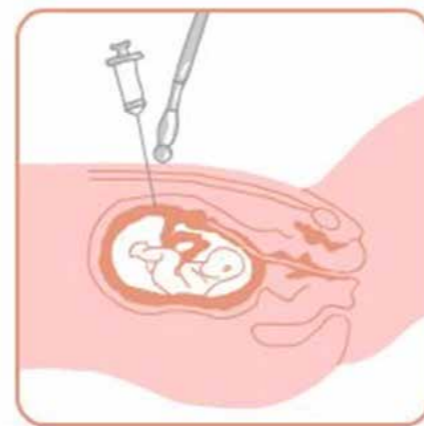
Om een baby in de buik goed in de gaten te houden, vinden er regelmatig echo's plaats. Soms zijn tijdens de zwangerschap afwijkingen te zien op de echo. Denk bijvoorbeeld aan een aangeboren hartafwijking of klompvoeten. Omdat deze afwijkingen kunnen voorkomen bij een erfelijk syndroom, kunnen aanstaand ouders kiezen voor uitgebreid DNA-onderzoek. Dit onderzoek kan ouders helpen om beter voorbereid te zijn op de aandoening van hun kind al voor de geboorte. Bij sommige erfelijke syndromen komen grote gezondheidsproblemen of een verstandelijke beperking voor en dan besluiten sommige ouders bijvoorbeeld om de zwangerschap af te breken.

## Wat is prenataal DNA-onderzoek?

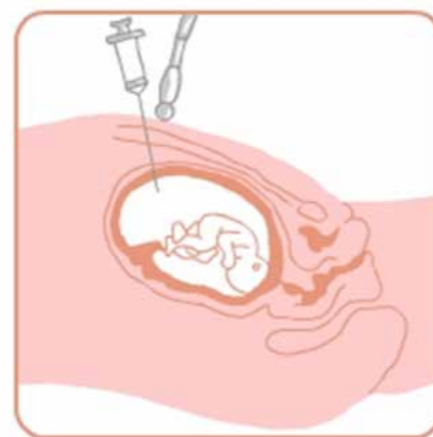
Met 'prenataal DNA-onderzoek' wordt onderzoek naar het erfelijk materiaal van een ongeboren kind bedoeld. Dit erfelijke materiaal kan (nog) niet met bloedonderzoek verkregen worden en daarom is een invasieve ingreep nodig. Vanaf de 11<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> week in de zwangerschap kan een vlokentest\*) gedaan worden. Dan worden enkele vlokken van de moederkoek ('placenta') afgenomen. Vanaf de 15<sup>e</sup>-16<sup>e</sup> week kan een vruchtwaterpunctie \*\*) gedaan worden, waarmee met een naald door de buikwand van de moeder een klein beetje vruchtwater wordt opgezogen. Bij beide ingrepen wordt het risico op een miskraam iets verhoogd (0.2% en 0.1% respectievelijk), dus het is voor ouders soms een lastige keuze om wel of niet voor dit onderzoek te gaan.

## Onderzoeken en uitslagen

In de vlokken of het vruchtwater, zit DNA van de baby. Op dit DNA kunnen verschillende vormen van



\*) Vlokentest buikwand

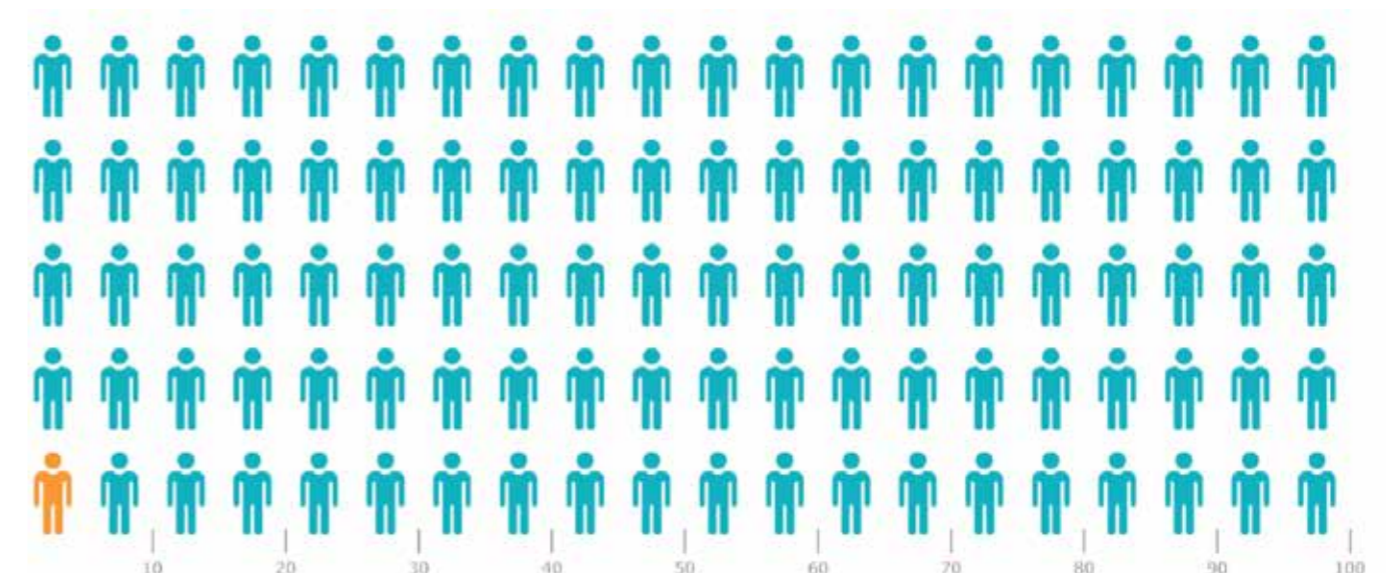


\*\*) Vruchtwaterpunctie

“ Er is steeds meer mogelijk, maar is al deze informatie ook nuttig voor de patiënt, de aanstaand ouder? ”

DNA-onderzoek gedaan worden. De meest gedetailleerde vorm van DNA-onderzoek die op dit moment in Nederland aangeboden wordt, is de 'whole exome sequencing (WES) test'. Met deze test kunnen alle 20.000 erfelijke eigenschappen ('genen') bekeken worden en zo wordt in ongeveer 10-20% van de zwangerschappen een oorzaak voor de echo-afwijkingen gevonden. Maar er is nog veel wat we niet weten van het DNA. Daarom is er ook een kleine kans dat iets in het DNA gevonden wordt, waarvan niet zeker is wat het betekent voor de baby. Tot slot is een risico van zulk gedetailleerd onderzoek, dat iets gevonden wordt in het DNA waar niet naar gezocht werd. Als een DNA-afwijking wordt gevonden, die niet de oorzaak is van de echo-afwijkingen maar wel een rol speelt bij een andere erfelijke ziekte, wordt dit een 'nevenbevinding' genoemd. Een nevenbevinding wordt gedaan

## \*) Nevenbevindingen



## DNA-vraagteken

in ongeveer 1-2% van de DNA-onderzoeken.

## De toekomst van prenataal DNA-onderzoek

In de wetenschappelijke wereld wordt veel onderzoek gedaan naar prenataal DNA-onderzoek. DNA-onderzoek tijdens de zwangerschap brengt namelijk ook veel ethische vragen met zich mee. Want waar trekken we uiteindelijk de grens? Er is steeds meer mogelijk, maar is al deze informatie ook nuttig voor de



## DNA-zwangere

patiënt, de aanstaand ouder? Met mijn promotieonderzoek bekijk ik onder andere met vragenlijsten en interviews wat ouders van het prenatale DNA-onderzoek vinden en wat voor effect dit heeft op hun welzijn. Op deze manier hopen we uiteindelijk de zorg in de toekomst te kunnen stroomlijnen en verbeteren.

Verder lezen: <https://erfelijkheid.nl/kinderwens/onderzoek-ongeboren-kind>

# Een desmoïd tumor bij Polyposis patiënten is allesbehalve goedaardig

Door: Kim & Evelyne, namens Contactgroep Desmoïd

N.B.: Een nieuw logo dat binnenkort in gebruik wordt genomen! (zie het logo, rechts onder)

Desmoïd Tumor bij Polyposis (FAP) patiënten is allesbehalve goedaardig.

In 15-30% van de patiënten met Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) ontstaat een Desmoïd Tumor (DT). Dit is een borderline tumor die vanuit bindweefsel ontstaat. Voor patiënten met DT bestaat de Contactgroep Desmoïd. Vrijwilligers van deze contactgroep leggen jou in dit artikel uit wat een DT precies is en hoe dit tot uiting komt bij patiënten met FAP.

Een desmoïd tumor (DT) is een zeldzame tumor van het bindweefsel. Tumoren die in de wekedelen voorkomen worden gegroepeerd onder de "Sarcomen", een grote groep van een honderdtal zeldzame tumoren waarvan DT maar 3% behelst. In Nederland zijn er ongeveer 20-50 nieuwe DT patiënten per jaar met een gemiddelde leeftijd van 35 jaar. Een DT komt voort uit bindweefsel en kan daarom overal in het lichaam ontstaan en wordt vaak ingedeeld op basis van de locatie:

- Buikwand of buikspier (abdominaal)
- Armen of benen (extremiteiten)
- Buikholte (intra-abdominaal)
- Hoofd-hals gebied, borstkas of borstholte

Een DT is een borderline tumor. Borderline tumoren bevinden zich tussen goedaardig en kwaadaardig in en worden niet beschouwd als kanker. Een DT is een borderline tumor omdat het wordt gekenmerkt door langzame, maar infiltratieve groei zonder de mogelijkheid tot uitzaaiing (metastasering). Ondanks deze classificatie kan de tumor erg agressief zijn en is het moeilijk te behandelen. Een DT is potentieel levensbedreigend als rond vitale organen groeit.

Tegenwoordig is er meer kennis over DT en blijkt dat de tumor vaak stabiliseert en soms zelfs krimpt zonder behandeling. Daarom is de huidige richtlijn vooral gericht op een afwachtend beleid, waarbij geen operatie of medicatie wordt gegeven maar de tumor met scans in de gaten wordt gehouden. Behandeling kan nodig zijn als de tumor op een gevaarlijke plek groeit, snel groeit of er veel klachten van de tumor bestaan. Indien mogelijk is dit een lokale behandeling,

maar vaak wordt gekozen voor medicatie. Veel gebruikte medicatie in Nederland is het middel sorafenib, maar soms is zelfs chemotherapie nodig. Omdat een DT vaak terugkeert na een operatie, wordt operatief ingrijpen zo lang mogelijk uitgesteld.

Bij de meeste patiënten met een DT gaat het om een spontaan ontstane tumor, zonder genetische belasting. Bij patiënten met FAP wordt de DT veroorzaakt door een APC mutatie. Een DT die ontstaat bij een FAP patiënt komt vaak voor in de buikholte en heeft een agressiever beloop dan een spontane tumor.

*“ Het is een bekend gegeven dat een Desmoïd Tumor vaak in de eerste 5 jaar na een verwijderen van de dikke darm ontstaat. Een goede screening op deze tumor in de eerste jaren na operatie is daarom belangrijk ”*

FAP patiënten hebben een risico van 15-30% om ergens tijdens hun leven een DT te ontwikkelen. Bepaalde APC mutaties geven een hoger risico op het ontwikkelen van DT. DT ontstaat vaak na een eerder trauma, zoals een operatie. Bij FAP patiënten komt de DT dan ook vaak voor in de buikholte, waar eerder de preventieve darmverwijdering (colectomie) plaatsvond. De locatie van een tumor in de buikholte en de genetische belasting zorgen ervoor dat een DT bij FAP patiënten vaak een agressiever beloop heeft.



Een tijdige diagnose van een DT is belangrijk voor de juiste behandeling en monitoring van de tumor.

Het is een bekend gegeven dat een DT vaak in de eerste 5 jaar na een verwijderen van de dikke darm ontstaat. Een goede screening op deze tumor in de eerste jaren na operatie is daarom belangrijk.

Een veel opzichten zijn patiënten met FAP en een DT een andere categorie patiënten dan de klassieke patiënt met een DT. Er zijn vaak al andere problemen door FAP aanwezig, zoals darmproblemen, waardoor behandeling van de DT wordt bemoeilijkt. De tumor bevindt zich vaker in de buikholte waardoor andere behandelopties moeten worden overwogen en de tumor sneller een gevaar vormt.

Patiënten met FAP worden opgevolgd bij een maagdarm-lever (MDL) specialist in een gespecialiseerd centrum voor genetische kankers zoals FAP. Behandeling en controle van een DT dient echter door een desmoïd specialist in een multidisciplinair sarcoom team te worden gedaan. Communicatie tussen deze specialisten is belangrijk voor goede diagnostiek en behandeling van zowel de DT als FAP.

*De Contactgroep Desmoïd is in 2018 opgericht door drie patiënten met een DT, waaronder ook een patiënte met FAP. De Contactgroep Desmoïd is onderdeel van de overkoepelende organisatie voor sarcoom patiënten; Patiëntenplatform sarcomen. Vrijwilligers van de Contactgroep Desmoïd zetten zich in voor patiënten met een DT en richten zich op drie pijlers: lotgenotencontact, informatievoorziening en verbetering van de zorg. Zo is er voor patiënten een facebookpagina en worden er Contactdagen georganiseerd met medisch specialisten. Ook werken de vrijwilligers veel samen met Nederlandse medisch specialisten en onderzoekers op het gebied van sarcomen. Internationaal is de Contactgroep Desmoïd onderdeel van de 'Desmoïd Tumor Working Group' en werkt als zodanig mee aan de internationale richtlijn voor behandeling en management van DT.*

In de toekomst willen wij ons ook inzetten voor patiënten met een DT en FAP. Wij zien dat er een behoefte is om de zorg voor deze patiënten te verbeteren. Wil jij hierover meedenken? Of heb jij vragen over DT? Mail ons: [info@desmoid.nl](mailto:info@desmoid.nl)





# Verpleegkundig specialist Ankie Krol-Veraar: 'de erfelijkheidspoli is meer dan controles'

Interview door: Carol Richel

Bijna 30 jaar heeft Ankie als verpleegkundige in het Meander MC gewerkt in een tal van functies, ook op leidinggevend vlak. Zo werkte ze onder andere als Mammacare verpleegkundige (mensen met borstkanker). Op haar 44<sup>e</sup> heeft ze een master opleiding gevolgd tot verpleegkundig specialist (MANP). Sinds bijna vier jaar werkt ze als verpleegkundig specialist op de polikliniek gynaecologie oncologie in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Specifiek is ze verantwoordelijk voor de erfelijkheidspoli, die ondergebracht is op deze afdeling.

Ankie: "Ik heb erover moeten dimdammen, de overstap van een perifere ziekenhuis waar ik zo lang met plezier werkte, naar een academisch ziekenhuis. Omdat we in de regio al samenwerkten, kende ik een collega uit het UMCU die toen verantwoordelijk was voor de erfelijkheidspoli. Ik zei tegen haar 'als jouw functie ooit vrijkomt, wil ik jouw baan!'".

En zo geschiedde, haar voorgangster ging met pensioen en Ankie heeft gesolliciteerd en is aangenomen, tot op de dag van vandaag heeft ze geen spijt gehad van deze overstap:

'De erfelijkheidspoli is de mooiste baan'.

## Erfelijkheidspoli

Een erfelijkheidspoli kun je zien als een netwerk van zorgprofessionals in hetzelfde ziekenhuis die vanuit verschillende disciplines naar iemand met erfelijke aanleg voor kanker kijken. Denk aan een erfelijkheidsarts, mensen die aan beeldvormend onderzoek, pathologen (deze onderzoeken weefsel), maatschappelijk werk, en gynaecologen /oncologisch chirurgen. En uiteraard Ankie als verpleegkundig specialist én vast aanspreekpunt voor, in dit geval vrouwen, met erfelijke aanleg voor kanker. Dus ook voor vrouwen met het Lynch syndroom.

Vanaf 40 jaar worden vrouwen met het Lynch syndroom preventief onderzocht (screening) voor mogelijke aanwijzingen op baarmoederkanker. Deze screening bestaat uit een vaginale echo, een inwendig onderzoek waarbij met een soort rietje weefsel uit de baarmoederholte wordt afgenomen, en bloedonderzoek. In sommige gevallen wordt preventief overgegaan op verwijdering van de baarmoeder en eierstokken.



Academische ziekenhuizen (ziekenhuizen verbonden aan een universiteit) en het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis hebben doorgaans ook een erfelijkheidspoli. Soms wordt dit 'polikliniek erfelijke tumoren' genoemd.

## Rol als verpleegkundig specialist

Op de erfelijkheidspoli is Ankie een spin in het web.

Op de vraag wat Ankie als verpleegkundig specialist zoal doet, is het antwoord simpel: 'Ik doe alles, behalve opereren, dat moet je mij niet laten doen.' Met 'alles' gaat het bijvoorbeeld om het eerste contact via een 'intake' met vrouwen met een genmutatie, het aanvragen van onderzoeken, het zelf uitvoeren van de screeningsonderzoeken (bijvoorbeeld afnemen van een stukje weefsel), uitslaggesprekken en nacontroles.

Ankie vertelt vol passie hoe ze vrouwen met erfelijke aanleg begeleidt. Ze doet de intake als een erfelijke aanleg is vastgesteld, voordat het screeningstraject van start gaat. Ze vindt het belangrijk om de persoon achter de genmutatie echt goed te leren kennen en neemt hier uitgebreid de tijd voor. Niet iedereen is hetzelfde. Naast de uitleg over hoe het zit met de genmutatie en de screening daarbij, volgens de richtlijnen, gaat ze op het individu in. "Wat doet dit met jou? Hoe ga je eventueel om met het informeren van naasten en hoe sta je zelf tegenover jaarlijkse screening? Wat wil je wel of juist niet weten? Maatwerk dus. Ankie wijst ook altijd op de patiëntenverenigingen zoals onze stichting Lynchpolyposis.

Bij vrouwen met Lynch die preventief onderzoek laten doen, legt ze eerlijk uit hoe het in z'n werk gaat. Het afnemen van weefsel kan pijnlijk zijn, daar draait Ankie niet omheen 'het kan een vervelend onderzoek zijn'. Ze legt ook duidelijk uit wat ze gaat doen en hoe lang het duurt en wat de noodzaak is van het onderzoek. Deze directe duidelijke uitleg wordt gewaardeerd.

## Samenwerking met de dokters

Ankie geeft aan dat je als verpleegkundig specialist je op twee vlakken begeeft: het verpleegkundige deel én het medische deel. Bij het laatste heeft ze haar 'maatje' Prof. Dr. Zweemer (oncologisch gynaecoloog). Hij zit letterlijk in de kamer naast haar, de lijntjes zijn kort. Als het nodig is verwijst ze iemand door of doen ze samen een consult.

“  
Als verpleegkundig specialist begeef je je op twee vlakken: het verpleegkundige deel én het medische deel  
”

Prof. Dr. Zweemer: "Ankie is op de erfelijkheidspoli meer dan een vast aanspreekpunt. Zij is juist ook de inhoudelijk deskundige op het gebied van erfelijke gynaecologische tumoren. Het is uniek voor de rol van een Verpleegkundig Specialist om ook juist binnen het medische domein deskundig te zijn op een specifiek gebied. Patiënten waarderen haar om haar deskundigheid, betrokkenheid en als de 'spin in het web' voor deze vrouwen die juist vaak geen patiënt zijn maar veel vragen hebben rondom risico's op (gynaecologische) kanker en hoe daar mee om te gaan in de breedste zin."

## Toekomstige samenwerking MDL?

Vrouwen met Lynch die screening ondergaan, bezoeken ook de afdeling Maag-Darm-Lever (MDL). Screening vindt dan via kijkonderzoek in de darmen (coloscopie) plaats. Ankie zou het mooi vinden als de banden met deze afdeling verder worden aangehaald.



# Nieuwe Richtlijn: 10 jaar later starten met darmcontroles bij Lynch-syndroom met PMS2 gen verandering

Door: dr. Maartje Nielsen, klinisch geneticus & prof. dr. Monique van Leerdam, MDL-arts  
De leeftijd om te beginnen met het controleren van de dikke darm bij mensen met het Lynch-syndroom veroorzaakt door een PMS2-gen verandering is verhoogd van 25 naar 35 jaar. Tot deze wijziging werd besloten in overleg met de beroepsgroepen klinische genetica en maag-darm-leverziekten.

De reden hiervoor is dat meerdere grote studies laten zien dat het risico op darmkanker bij een (ziekte-veroorzakende) PMS2- gen verandering lager is dan voor de andere Lynch genen en ook gemiddeld pas op oudere leeftijd ontstaat. Zie hieronder ook voor meer toelichting. Voordat deze verandering wordt doorgevoerd, wordt gewacht op onder andere de resultaten van MSH6 onderzoek dat wordt uitgevoerd in Nederland in samenwerking met de Melbourne universiteit in Australië. Deze resultaten worden verwacht binnen de komende 1 tot 1,5 jaar.

## Toelichting; Lynch syndroom en de verschillen tussen de betrokken genen

Een ziekte-veroorzakende (pathogene) gen verandering, afgekort PV, kan zorgen voor een niet aanwezig of goed werkend eiwit. Het Lynch-syndroom wordt veroorzaakt doordat er een tekort is van eiwitten die van invloed zijn op hoe in een cel het DNA wordt gerepareerd. De eiwitten MLH1 en MSH2 hebben een belangrijkere en minder goed vervangbare rol bij het herstellen van DNA in vergelijking met MSH6 en PMS2. Dit zorgt er voor dat de risico's voor kanker ontwikkeling ook verschillend zijn.

Het is bekend dat er in de bevolking vier keer zoveel mensen zijn met een PMS2- of MSH6-PV dan mensen met een MLH1- of MSH2-mutatie (MLH1 = 1 op de 1,946 mensen, MSH2 = 1 op de 2,841 mensen, MSH6 = 1 op de 758 mensen, PMS2 = 1 op de 714 mensen) (Win et al., 2017). Echter, tot nu toe waren de meeste onderzoeken naar het Lynch-syndroom vooral gericht op MLH1- en MSH2-patiënten, en pas in de afgelopen jaren zijn de groepen met PMS2- en MSH6-patiënten groter geworden.

De verklaring is waarschijnlijk dat de kanker risico's voor MLH1 en MSH2 een stuk hoger liggen dan voor PMS2 en deels ook MSH6. Daardoor werden MLH1 en MSH2 families tot nu toe eerder ontdekt en meegenomen in studies over Lynch syndroom. Dit kwam omdat er tot 2015 alleen onderzoek werd gedaan in families waar vaak en op jonge leeftijd (darm)-kanker voorkwam. Ze moesten namelijk voldoen aan vrij strenge

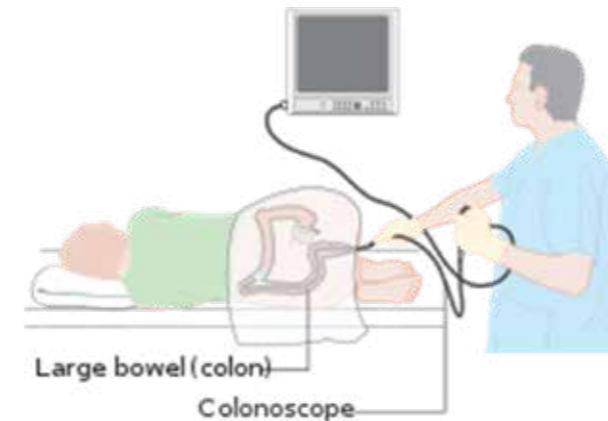
(Bethesda) criteria voordat er onderzoek werd gestart naar Lynch syndroom. Families die 'milder' aangedaan waren, zoals dus bij PMS2 en ook MSH6, kwamen dus minder vaak aan het licht.

Sinds 2015 is het echter gebruikelijk om in het geval van darmkanker bij patiënten jonger dan 70 jaar en bij patiënten met baarmoederkanker te controleren op een tekort aan mismatch-repair (MMR) eiwitten in de tumor. Dit tekort kan worden veroorzaakt door Lynch-syndroom of door nieuwe fouten/mutaties die beperkt zijn tot de tumor. Als er geen kleuring van één of twee van de MMR-eiwitten aanwezig is, kan dit belangrijk zijn voor de behandeling, maar het is ook een reden om DNA-onderzoek voor het Lynch-syndroom uit te voeren bij een klinisch geneticus. Dankzij dit meer laagdrempeliger beleid is het aantal bekende families met Lynch-syndroom veroorzaakt door MSH6 en PMS2 PVen toegenomen. Het blijkt dat bij deze patiënten inderdaad minder vaak kanker voorkomt in vergelijking met patiënten met MLH1- en MSH2-PVen.

Een recent onderzoek laat zien dat het risico om op 70-jarige leeftijd darmkanker te krijgen ongeveer 50-60% is voor mensen met MLH1- en MSH2-PVen (Dominguez-Valentin et al., 2019). Voor mensen met een MSH6-PV ligt dit risico rond de 20%. In deze studie was het aantal patiënten en de duur van de opvolging te beperkt om een betrouwbare schatting te maken van het risico voor mensen met PMS2-PVen.

In 2018 werd een grootschalige Nederlandse retrospectieve studie over PMS2 gepubliceerd. Hieruit bleek dat het risico om darmkanker te krijgen voor de leeftijd van 80 jaar bij mensen met een PMS2-PV veel lager was dan bij mensen met MLH1- en MSH2-PVen, namelijk ongeveer 12% (ten Broeke, 2018). Een andere studie vond een risico van 9% om darmkanker te ontwikkelen voor de leeftijd van 70 jaar (Suerink et al., 2019).

Het risico op baarmoederkanker is ook lager voor mensen met een PMS2-PV, namelijk ongeveer 12%. Dit is aanzienlijk minder dan bij vrouwen met een MLH1-



Bron: [wikipedia.org/wiki/Colonoscopie](https://wikipedia.org/wiki/Colonoscopie)

of MSH2-PV, waarbij het risico rond de 40-50% ligt (Dominguez-Valentin et al., 2019; ten Broeke et al., 2018). Meer informatie is te vinden op de website van de Prospective Lynch Syndrome Database ([www.PLSD.eu](http://www.PLSD.eu)). Voor mensen met een MSH6-PV lijken de risico's op baarmoederkanker lager of vergelijkbaar met die voor mensen met MLH1- en MSH2-PVen, maar er zijn meer studies nodig om dit goed vast te stellen.

Het Nederlandse onderzoek zien dat het risico op andere vormen van kanker, zoals eierstokkanker, niet duidelijk hoger is bij mensen met een PMS2-PV dan het risico in de algemene Nederlandse bevolking (ten Broeke, 2018).

Ten slotte begint het risico om darmkanker te ontwikkelen bij mensen met een PMS2-PV pas op oudere leeftijd, in vergelijking met mensen met MLH1- en MSH2-PVen. Onder de 40 jaar komt darmkanker zeer zelden of helemaal niet voor bij familieleden met een PMS2-PV, zoals aangetoond in verschillende studies (Dominguez-Valentin et al., 2019; ten Broeke, 2018).

Dit geldt ook voor mensen met een MSH6-PV, waarbij darmkanker onder de 40 jaar ook veel minder vaak voorkomt. Dit blijkt ook uit de voorlopige resultaten van de Nederlandse studie die al een keer tijdens een bijeenkomst zijn gepresenteerd. Een grondige analyse van het risico in dit Nederlandse cohort moet echter nog worden uitgevoerd.

Inmiddels is de aanbevolen startleeftijd voor mensen met Lynch-syndroom door een PMS2 -PV in drie Europese/Britse richtlijnen (van Leerdam et al., 2019; Monahan et al., 2020 en Seppala et al., 2020) met 10 jaar verhoogd, van 25 naar 35 jaar. Ook voor mensen met een MSH6-PV is de startleeftijd verhoogd vanwege de

PLSD-studie, maar in Nederland wachten we met het doorvoeren van deze aanpassing totdat onze Nederlandse studie is afgerond.

In overleg met de beroepsvereniging van de Klinische Genetica (VKGN) en MDL (NVMDL) besloten nu wel de startleeftijd voor mensen met een PMS2 -PV te verhogen naar 35 jaar in Nederland. Dit advies wordt gegeven vóór de geplande herziening van de Nederlandse richtlijn voor Erfelijke Darmkanker, die naar verwachting in 2024 klaar zal zijn. Dit is omdat het als onwenselijk werd beschouwd om de aanpassing nog langer uit te stellen, gezien de extra belasting die vroege controles met zich meebrengen. Verder wordt geadviseerd terughoudend te zijn met het preventief opereren van de baarmoeder bij mensen met een PMS2-PV, omdat het risico op baarmoederkanker beperkt is en er geen consensus meer is voor preventieve operaties aan de eierstokken.

Op de VKGN website (website van de beroepsvereniging van de klinische genetica) is inmiddels een aangepaste brief voor mensen met een PMS2-PV te vinden. Bij vragen kunnen mensen met Lynch syndroom contact opnemen met hun eigen MDL-arts, klinisch geneticus, de stichting opsporing erfelijke tumoren (StOET) of met de patiëntenvereniging.

## Referenties

- Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al.. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(3):404-412.
- Dominguez-Valentin M, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med.* 2020 Jan;22(1):15-25.
- Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer risks for PMS2-associated Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2018;36:2961-8.
- Leerdam et al, Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 1082-1093,
- Monahan KJ, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2020;69:411-444. doi:10.1136/gutjnl-2019-319915
- T. T. Seppälä et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines



# Hoe de patiëntenorganisatie mijn leven redde

Fotografie: Frans van Leeuwen

## Het begin: darmkanker

Het is 1999, ik ben 39 jaar en ik zit bij het SMA (Sport Medisch Adviescentrum) voor een sportkeuring. Ik doe aan hardlopen (op recreatief niveau) en zit bij een atletiekvereniging. Ik wil mijn tweede marathon gaan lopen, maar omdat twee van mijn loopmaatjes opeens lichte hartklachten hebben, leek het mij verstandig om voor die tweede marathon een sportkeuring te doen. De uitslag van die sportkeuring zette mijn leven op zijn kop.

Ik was al een hele tijd moe en het lopen ging steeds moeizamer, maar ik dacht dat dit aan mijn nieuwe baan met extra reistijd en druk sociaal leven lag. Uit de sportkeuring komt echter dat ik bloedarmoede had en ik wordt doorverwezen naar de huisarts. Ik ben dan al bang dat het erg mis is. Mijn moeder had een aantal jaar geleden al darmkanker en is daarvoor toen succesvol geopereerd. Er werd destijds gezegd dat het misschien erfelijk kon zijn...

De huisarts verwijst mij door naar het ziekenhuis voor allerlei onderzoeken waaronder de jullie bekende en beruchte colonscopie. Die werd toen nog zonder roesje gedaan en ervoer ik als erg pijnlijk. Nog toen ik mij wankelend stond aan te kleden na de scapie, kwam de arts naar mij toe en zei dat ik geopereerd moest worden, waarna hij als een speer verdween...

In mei 1999 word ik geopereerd, de tumor blijkt al erg groot te zijn. Er wordt een groot deel van de dikke darm met bijhorende lymfe klieren verwijderd. Ook wordt er een stuk van mijn maag afgehaald omdat de tumor daar tegen aan is gegroeid. Gelukkig is er geen stoma nodig, iets waar ik heel erg bang voor was. Het was dan ook mijn eerste vraag toen ik bijkwam uit narcose: heb ik een stoma en het antwoord was gelukkig nee.

In een tweetal van de weggenomen lymfeklieren worden kleine uitzaaiingen gevonden. Daarom wordt geadviseerd om binnen zes weken na de operatie te starten met chemo. Verder blijkt dat ik het Lynch syndroom heb en dus erfelijk belast ben. Dit alles zorgt voor veel emoties. Nog niet hersteld van de operatie moet ik al aan chemo beginnen op mijn 39e; en kanker en chemo is toch iets voor oude mensen en heeft te maken met dood gaan?



Ik moet kiezen of ik mee wil doen aan een experimentele chemokuur of het standaard 5FU regime. Ondanks de wensen van Carla, mijn partner, kies ik voor het experiment omdat daar minder behandelingen nodig zijn. Ik word echter in de controle groep geplaatst en krijg toch 5FU. Achteraf fijn want het experiment wordt afgebroken omdat er ongunstige ontwikkelingen zijn bij patiënten.

De chemokuur is preventief om eventuele uitzaaiingen te behandelen, de operatie was wel succesvol. Het is een kuur van een half jaar, waarbij ik een week elke dag ongeveer een uur chemo krijg in de infuuskamer in het ziekenhuis en dan drie weken rust heb. In de laatste week rust moet ik weer naar het ziekenhuis om bloed te laten prikken. De eerste twee kuren verlopen nog redelijk goed, maar daarna word het steeds zwaarder. Ik word steeds misselijker en zwakker en verlies haar. In de derde rust week gaat het dan wat beter en dan begint het kuren weer opnieuw. Tijdens het inlopen van het infuus moet ik ijsjes eten of ijsblokjes in mijn mond houden om daar schade zoveel mogelijk te voorkomen. Zelfs jaren na de chemokuren wordt ik misselijk als ik ijsblokjes hoor rinkelen. Ook wordt het steeds moeilijker om het infuus bij mij te prikken, wat voor nog meer geestelijke belasting zorgt naast het fysieke deel.

En dan is toch ineens die heftige periode van overleven voorbij en zegt de arts ik zie je over een half jaar voor de controle. Toen pas viel ik geestelijk in een gat, daarvoor stond ik in een soort overlevingsstand, maar nu heb ik ineens tijd en een beetje energie om te verwerken wat mij is overkomen. Ik ben inmiddels veertig maar qua conditie ben ik een oude en gesloopte man.

## Zeven magere jaren

Ik ben niet kerks maar in de bijbel wordt gesproken over zeven magere jaren. Voor ons voelde dat inderdaad zo. Niet alleen mijn ziekte maar ook de ellende die na 1999 kwam. Allereerst hebben mijn ouders de overige familieleden (ooms, tantes, neven en nichten) gewaarschuwd over het Lynch syndroom. Zowel mijn broer als zus hebben zich laten testen op het Lynch syndroom. Mijn broer bleek ook Lynch te hebben evenals verschillende familieleden. Mijn zus bleek geen Lynch te hebben en die voelde zich gek genoeg daar schuldig over. Mijn broer werd ook gecontroleerd en werd een jaar na mij geopereerd aan een darmtumor. Deze was gelukkig niet uitgezaaid, dus hij hoefde geen chemokuren te doen. Hij was mij dankbaar voor de waarschuwing zodat hij er op tijd bij was en erger was voorkomen.

Acht jaar nadat mijn moeder geopereerd was bleken er toch uitzaaiingen bij haar voor te komen, die niet geopereerd konden worden. Ze onderging een aantal chemokuren die ze heel slecht verdroeg en belandde een aantal keer in het ziekenhuis na een kuur. Uiteindelijk besloot ze om te stoppen met de kuren. Ze was dus uitbehandeld. Er kwam nog meer slecht nieuws overheen. Ondanks dat mijn vader geen Lynch had werd er toch darmkanker bij hem geconstateerd. Ik ben boos op hem geweest omdat hij de signalen, uit angst had genegeerd. Toen hij eindelijk naar de doctor ging, bleek hij ook al uitzaaiingen te hebben. Hij overleed aan kanker, nog voor mijn moeder, een paar dagen voor de kerst. Een feest dat daardoor voor mij altijd een nare herinnering zal zijn. Mijn vader hebben we na de kerst begraven. Mijn moeder overleed uiteindelijk na een lang ziekbed in augustus het jaar daarop.

## Herstel

Na anderhalf jaar ga ik weer aan het werk, ik begin met twee keer twee uur in de week. Ik werk in de IT in een veeleisende baan dus dat kost heel veel energie. Via de bedrijfsarts kom ik bij een psychotherapeut en heel langzamerhand krijg ik wat meer energie. In de loop van veel jaren weet ik met een aantal stappen weer tot tachtig procent van mijn veertig werkuren te komen. In overleg met de bedrijfsarts heb ik de woensdag mijn WAO dag, zodat ik midden in de week een hersteldag heb. Voor de resterende twintig procent arbeidsongeschiktheid krijg ik een WAO uitkering. De herkeuring van alle WAO'ers zorgt weer voor veel spanning bij mij. Tachtig procent werken is echt mijn maximum en gelukkig is de UWV keuringsarts dat met mij eens, dus ik behoud mijn gedeeltelijke WAO uitkering.

Omdat de behandeling ineens is gestopt ben ik aan het zoeken wat ik zelf zou kunnen doen. Ik rook niet dus dat is geen factor waar ik nog wat aan kan doen. Ik kom uiteindelijk bij een natuurarts en begin met allerlei supplementen en vitamines. Ook ga ik vegetarisch eten en houd me aan het Houtsmuller dieet dat die natuurarts aanraadt. Ik begin ook met zen meditatie. Het merkwaardige is dat ik zelfs na minimaal dertig keer een colonscopie te hebben ondergaan, er nauwelijks poliepen bij mij worden gevonden. Dus ik denk dat die voeding en supplementen mij helpen.

Ik ben in die periode ook lid geworden van de, toen nog, Lynch patiëntenvereniging en ben er een poos vrijwilliger geweest. Ik deed het beheer van de website. Uit die periode ken ik Dick, de redacteur van deze glossy zoals hij het zelf altijd noemt, en die vroeg mij mijn ervaringsverhaal te schrijven.

## Huidkanker

Ik blijf een zogenaamd strontje op mijn ooglid te hebben, dat maar niet weggaat. Ik kom uiteindelijk bij de oogarts die het weghaalt. Uit de analyse van de patholoog blijkt dat ik ook het syndroom van Muir-Torre heb. Een klein aantal van alle Lynch patiënten hebben ook het Muir-Torre syndroom. Dat houdt in dat er met name in het gezicht met name talg klieren kunnen ontaarden in kanker. Ook dat moet dus weer gecontroleerd worden en dat betekent dat ik ongeveer >>

elk half jaar bij de dermatoloog zit voor controle. Regelmatig worden dan de grotere onrustige plekken weggehaald.

Tijdens een van deze controles wordt een plekje verwijderd dat een meer agressieve vorm van huidkanker is. Binnen een week moet ik terug komen om dit plekje ruimer weg te nemen omdat de snijranden niet schoon waren. De tweede keer waren de snijranden gelukkig wel schoon.

#### Colonscopie voorbereiding

Tja dan die coloscopieën. De voorbereiding wordt steeds lastiger. Ik begon met vier liter Klean-Prep drinken als voorbereiding. Het resultaat was dat ik jarenlang een afkeer van de vanille smaak had. Op een gegeven moment kwam de Klean-Prep er sneller aan de bovenkant uit als aan de onderkant. Daarna heb ik een periode Phosphoral gebruikt, maar na een aantal keer werd ik niet meer schoon genoeg. Als ik nu een colonscopie krijg begin ik al een paar dagen daarvoor met vloeibaar eten. De dag voor de scopie word ik opgenomen in het ziekenhuis en wordt er een maagsonde ingebracht en wordt het laxemiddel rechtsreeks in mijn maag gepompt. Zelfs dan ben ik niet schoon genoeg en er is een dubbele dosis van Pleinvue nodig om schoon te zijn. Dat staat in mijn dossier, maar toch is het elke keer een strijd om de verpleging en artsen daarvan te overtuigen.

#### Syndroom van Barrett

Wij gingen en gaan regelmatig naar de landelijke contactdagen, eerst nog in Nijkerk en later in Utrecht Lunetten. Op een gegeven moment hoorden we daar dat de landelijke richtlijn voor Lynch patiënten was aangepast en dat er werd aangeraden om ook te controleren op de Helicobacter pylori bacterie, omdat die maagkanker kan veroorzaken, waar Lynch patiënten ook een hoger risico op hebben. Dat besprak ik met mijn oncoloog, die toegaf dat hij dat niet gezien had. Met een bloedafname kon bepaald worden of ik die bacterie had en ja hoor ik had hem. Een dubbele antibiotica kuur moest zorgen dat de bacterie werd opgeruimd.

Daarna was mijn oncoloog scherp en hij stelde voor om de volgende colonscopie te combineren met een gastroscopie om mijn maag ook te controleren. Ik was immers toch al op de scopie kamer en onder zijl door het roesje. Dat werd uitgevoerd en toen kwam het alarmerende bericht dat er onrustige cellen (begin stadium van kanker) waren gevonden in de slokdarm. Ik bleek het syndroom van Barrett te hebben. Dat is een breukje van je middenrif waardoor de maag niet meer goed wordt afgesloten. Op die manier kunnen

maagsappen in je slokdarm komen waar ze het slijmvlies aantasten en kanker kunnen veroorzaken. Dit Barrett syndroom heeft geen relatie met Lynch. Ik loop onder andere in het Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein en Utrecht, dat een expertisecentrum is voor slokdarmkanker. Gelukkig konden die onrustig cellen poliklinisch verwijderd worden met een scoop door een daarin gespecialiseerde arts. Dat betekent natuurlijk wel dat ik maagzuurremmers moet slikken en dat de slokdarm en maag middels een scopie regelmatig gecontroleerd moeten worden. Het grote voordeel van de gastroscopie is wel dat je niet gelaxeerd hoeft te zijn alleen maar nuchter. De patiënten vereniging heeft mijn leven gered, zonder de Helicobacter opmerking had ik waarschijnlijk slokdarmkanker ontwikkeld en de vooruitzichten daarvan zijn niet zo goed. Nu was ik er op tijd bij en kon het relatief simpel verholpen worden, zonder heel ernstige consequenties.

#### Lynch slaat weer toe

Tijdens een gezondheidscheck bij mijn werkgever, die dat aanbiedt aan werknemers boven de vijftig, blijkt dat ik eiwit in mijn urine heb en dat zou niet moeten. Ik meld dit aan mijn huisarts en na drie keer controleren van mijn urine, wil deze het nog een keer laten controleren terwijl er elke keer eiwit in mijn urine zit. Ik word kwaad en wijs hem erop dat ik Lynch heb (wat hij weet!) en dat ik daardoor ook een verhoogde kans heb op kanker aan de urinewegen. Ik vraag om een doorverwijzing naar het ziekenhuis en krijg die ook.

Er wordt een CT-scan gemaakt waar geen afwijkingen op te zien zijn en ik wordt weer naar huis gestuurd.

Ook bij het volgende werkgeversonderzoek blijkt ik nog eiwit in mijn urine te hebben (albumine in medische termen). Ik bespreek dit met mijn eigen oncoloog, opnieuw moet ik urine inleveren, zelfs een keer 24 uur alle urine verzamelen en inleveren. Elke keer blijkt er eiwit in mijn urine te zitten. Dat is een indicatie dat de nieren niet goed werken. De oncoloog schrijft me Lisinopril voor een medicijn dat nierschade moet beperken. Na een jaar dit medicijn slikken, het is dan 2021, wil de oncoloog me laten controleren. Echo en CT scan van urinewegen volgen.

In de tussentijd hoor ik eind maart 2021 op mijn werk dat ik ontslagen wordt. Het ontslag gaat 1 juni 2021 in. Ik word nog een aantal maanden doorbetaald om een andere baan te zoeken zonder dat ik hoeft te werken. Ik ga met een financieel planner aan de slag om te kijken of vervroegd pensioen een haalbare optie is. Ik ben immers 60 jaar, gedeeltelijk

arbeidsongeschikt en werkzaam in de IT. Ik schat mijn kansen op een andere, vergelijkbare baan dan ook erg laag in...

Op een vakantie in mei belt mijn oncoloog met slecht nieuws, er zit in tumor in mijn urineleider en ik moet weer geopereerd worden. Uit nieuwe onderzoeken blijkt dat mijn linker-nier nog maar drie procent werkt. De richtlijn is dat als een nier minder dan vijftien procent werkt, deze ook verwijderd wordt bij de operatie. De operatie zal uitgevoerd worden met een DaVinci robot waardoor er minder grote wonden nodig zijn. Ik word 13 juli opgenomen voor de operatie. De operatie zou zo'n vier uur duren. Uiteindelijk blijkt dit zes en half uur te worden omdat mijn dunne darm geperforeerd is tijdens de operatie. Na de operatie gaat het erg slecht, ik heb veel pijn en pas na twee dagen krijg ik morfine om de pijn te bestrijden. Een van de wonden gaat ontsteken en moet geopend en gespoeld worden. Ik blijf ook niets te kunnen eten en val kilo's af. De artsen besluiten om een sonde in te brengen om mij voeding te geven. Die sonde inbrengen gebeurt zonder verdoving en was ook erg pijnlijk. Het blijkt niet te werken, het vloeibare voedsel komt weer omhoog. Uiteindelijk kots ik zelfs de sonde uit. Na drie weken ziekenhuis wordt er besloten om me nog een keer te opereren. Ik krijg een Picc-lijn om vloeibare voeding rechtsreeks in mijn aderen te pompen. Ook moet ik twee keer per dag op een hometrainer gaan fietsen om mijn zeer slechte conditie een beetje op te krikken voor de tweede operatie. Na nog een week, de vierde week in het ziekenhuis, volgt die operatie.

Uiteindelijk duurt de tweede operatie vier uur. De chirurgen hebben al mijn darmen uit mijn buik gehaald en bekeken. Er worden twee stukken dunne darm verwijderd van elk zo'n twintig centimeter, die er volgens de chirurgen er als wikkels uitzagen. Daardoor kon er geen voedsel door mijn darmen passeren. Dit werd veroorzaakt door litteken weefsel van mijn eerdere dikke darm operatie. Het advies is om nooit meer een buikoperatie te laten doen; alsof ik daar voor kan kiezen... Uiteindelijk word ik na zes en halve week in het ziekenhuis te hebben gelegen ontslagen. Ik heb wel thuiszorg nodig omdat een wond nog steeds open is en gespoeld moet worden. Voor de nier operatie is een opname tijd van vijf dagen in het ziekenhuis de standaard...

Ook hier volgen weer controles nu bloed en urine controle en weer een scopie elke drie maanden. Ditmaal is het een cystoscopie een kijkonderzoek van de blaas. Ook moet ik elk half jaar een CT-scan van de onderbuik laten maken. De eerste scan is gelijk mis. Er

zit iets in mijn blaas waarvan ze niet kunnen zien wat het is. Ik moet weer geopereerd worden. Gezien mijn eerdere ervaringen zie ik huizenhoog op tegen deze operatie, hoewel iedereen mij geruststelt dat deze operatie niet vergelijkbaar is met de vorige twee. Via mijn penis zal de uroloog mijn blaas ingaan en het onbekende stukje weefsel uit mijn blaas wegnemen. Ik moet 's ochtends komen en ik mag gelukkig 's middags al weer naar huis. Plassen blijft ongeveer twee weken pijnlijk. Gelukkig is de uitslag goed. Het blijkt om littekenweefsel te gaan en niet om foute cellen.

#### Hoe gaat het nu?

Inmiddels zijn we anderhalf jaar verder en is de cystoscopie ook elk half jaar omdat het (tot nu toe in elk geval) goed gaat. Ik hoor van de arts dat de cystoscopie beter is om blaas kanker op te sporen dan een CT-scan, die eigenlijk meer ter ondersteuning is. Omdat de tumor bij mij op het grensgebied van eind urineleider/blaaas zat, vraag ik me nu wel af waarom er destijds geen cystoscopie is gedaan in plaats van de CT-scan.

Eigenlijk gaat het nu heel goed met mij. Ik heb ruim een jaar twee keer in de week fysiotherapie gehad om te weer te herstellen. Dat klopt wel met het vooruitzicht dat de chirurg mij gaf, dat ik wel een jaar tot anderhalf jaar nodig zou hebben om te herstellen. Ik sport nu twee a drie keer in de week bij een sportschool en dat is is zowel fysiek als mentaal voor mij erg goed.

Ik ben inderdaad met vervroegd pensioen gegaan, onder het motto pluk de dag laat ik zoveel mogelijk nu uitbetalen, na mijn zeventigste wordt dat minder. Ik moet eerst nog maar eens zo oud zien te worden en bovendien ga je toch minder doen als je ouder wordt, dus ik hoop dan minder geld nodig te hebben. Niet meer werken geeft mij ook veel rust, heel veel stress is weggefallen.

#### Wees alert

Als laatste nog een advies, informeer je zo goed mogelijk via internet en natuurlijk de patiënten organisatie. Mijn ervaring is dat de meeste artsen niet alert genoeg zijn bij het Lynch syndroom. Het is goed om voor jezelf op te komen, assertief te zijn en te vragen om nadere controles als je denkt dat er iets mis kan zijn. Nog steeds geldt dat hoe eerder je ergens bij bent des te beter dit te behandelen is. Dus wees niet te bescheiden bij artsen, ze hebben echt niet alle wijsheid in pacht. Het gaat u goed!

*Ruud Modderkolk*

# Pijnstillers: Paracetamol

**Paracetamol (Amerikaans-Engels: *acetaminophen*) is een veelgebruikt pijnstillend en koortsverlagend middel. Vaak wordt het in combinatie met andere geneesmiddelen ingezet. Het wordt meestal oraal of rectaal toegediend, maar paracetamol kan ook via de ader worden geïnjecteerd. De effecten duren tussen twee en vier uur.**

Paracetamol is bij de aanbevolen dosering een veilig medicijn. De aanbevolen maximale dagelijkse dosis voor een volwassene is drie tot vier gram. Wanneer deze dosis wordt overschreden, kan leverfalen optreden.

De naam paracetamol is afgeleid van de chemische naam: para-acetylaminofenol. De stof is opgenomen in de lijst van essentiële geneesmiddelen van de WHO, waarin de meest effectieve en veilige medicijnen staan die nodig zijn in de gezondheidszorg.

## Geschiedenis

Paracetamol werd voor het eerst in 1878 door Harmon Northrop Morse gesynthetiseerd en in 1893 voor de eerste keer in de geneeskunde gebruikt door Josef von Mering. Al vrij snel daarna raakte paracetamol uit de gratie vanwege een bizarre bijwerking: sommige gebruikers kregen een blauwe huidskleur na gebruik, waarschijnlijk als gevolg van contaminatie met een ander middel. Toen in de jaren 1940 ontdekt werd dat paracetamol koortsverlagend en pijnstillend werkte, nam de populariteit weer toe.

De grootste stijging in populariteit ontstond toen in de jaren 1960 bezorgdheid ontstond over de langetermijneffecten van fenacetine. Men ontdekte

toen dat paracetamol de actieve metaboliet is van acetanilide. Acetanilide werd in 1886 geïntroduceerd, maar bleek te giftig. Men ging op zoek naar minder giftige alternatieven die qua chemische structuur sterk op acetanilide leken; één daarvan was paracetamol.

## Werking

Het werkingsmechanisme van paracetamol is nog steeds onduidelijk.<sup>1</sup> Er zijn twee hypothesen: (1) remmen van cyclo-oxygenases (COX, enzymen) betrokken bij ontstekingsreacties) en (2) beïnvloeding van het serotonerge systeem; dat zijn zenuwbanen die onder andere een rol spelen bij de gewaarwording van pijn.

## Bijwerkingen

Er zijn aanwijzingen dat veelvuldig gebruik van paracetamol interne bloedingen kan bevorderen. Een aantal onderzoeken uit 2019 suggereert dat het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap de ontwikkeling van het kind in de baarmoeder zou kunnen schaden.<sup>1a1</sup> Een oorzakelijk verband tussen paracetamol en ADHD wordt echter «zeker niet bewezen» geacht.

## Dosering

Voor gezonde volwassenen is de maximale dosis per etmaal 6-8x 500 mg voor de tabletten (bij chronisch gebruik 6x 500 mg), 3-4x 500-1000 mg voor de zetpillen. Er dient een periode van minimaal 3-4 uur tussen de doseringen in te zitten. In de bijsluiting staat meestal een dosering van maximaal 6x 500 mg of 3x 1000 mg aangegeven. Bij normaal gebruik wordt paracetamol als een veilig middel beschouwd.

## Schadelijkheid bij overdosering

Beschadiging van de lever kan optreden na de inname van een enkele dosis van 10 tot 15 gram paracetamol. In de lever bevinden zich metaboliserende enzymen die paracetamol omzetten in een toxische metaboliet. Een leververgiftiging kan zeer pijnlijk zijn en een aantal dagen duren. Inname van een enkele dosis van 20 tot 25 gram kan fataal zijn. Anderzijds zijn er ook gevallen bekend waarbij de inname van een enorme hoeveelheid paracetamol niet tot leverschade leidde. Bij een eenmalige inname van meer dan 70 mg/kg (ongeveer 5 gram voor volwassenen) zijn de nadelige effecten al te verwachten. Met 140 mg/kg (circa 10 gram voor volwassenen) wordt er matig ernstige leverschade gezien, en bij 200 mg/kg (ongeveer 14 gram voor volwassenen) is dit al ernstige leverschade. De absolute hoeveelheden zijn voor kinderen lager dan hier vermeld. Ook dagelijks gebruik van de normale dosering kan uiteindelijk leiden tot leverschade.

## Behandeling overdosering

Een overdosis paracetamol kan, indien er tijdig (binnen acht uur) wordt ingegrepen, door een arts behandeld worden met acetylcysteïne (Lysomucil, Fluimucil). De N-acetylcysteïne maakt de gevormde, schadelijke paracetamolmetaboliet N-acetylparabenzochinonimine (NAPQI) onschadelijk door ermee te reageren. Deze metaboliet is verantwoordelijk voor hepatotoxiciteit (leververgiftiging). In normale omstandigheden wordt het NAPQI opgevangen (geconjugeerd) door glutathion, maar bij overdosering raakt dit systeem verzadigd en zal het NAPQI zich vrij opstapelen. Behandeling met

acetylcysteïne verzorgt dan een aanvulling van de glutathionvoorraad, zodat een overdosis aan NAPQI alsnog opgevangen kan worden. Geactiveerde kool gecombineerd met het laxeermiddel natriumsulfaat vermindert de opname van paracetamol in het lichaam, maar is enkel van nut wanneer het binnen vier tot zes uur na inname gegeven wordt. Wanneer de patiënt binnen twee uur behandeld wordt, is maagspoelen ook nog een goede remedie. Het zorgt ervoor dat het nog aanwezige paracetamol in de maag en darmen zo snel mogelijk het lichaam verlaat, waardoor er niet nog meer paracetamol opgenomen kan worden.

## Gespreide overdosis

**Regelmatig een enigszins te hoge dosis, of langdurig de maximale dosis paracetamol gebruiken kan leiden tot een ‘gemaskeerde’ overdosis die in het bloed niet aantoonbaar is. Het risico dat leverschade zich hierdoor langzaam opbouwt is groot, zodat behandeling dringend geboden is. Doordat dit minder eenvoudig is vast te stellen dan bij een eenmalige overdosis is de kans op overlijden mogelijk zelfs groter.**

Paracetamol is in verschillende toedieningsvormen, al dan niet in combinatie met een ander middel, beschikbaar. De orale vormen zijn in de meeste landen zonder recept te krijgen, vaak ook in de supermarkt.

## In de praktijk wordt al vaak aangenomen dat gepersonaliseerde voeding positieve effecten heeft



Voor het eerst is er wetenschappelijk bewijs dat een gepersonaliseerd voedingspatroon, gebaseerd op iemands stofwisselingsprofiel, tot een betere gezondheid leidt. Dit is een belangrijke stap richting effectievere voedingsinterventies die gericht zijn op het verbeteren van de gezondheid en voorkomen van chronische ziekten.

Deze conclusie is gebaseerd op jarenlang onderzoek in een grootschalige publiek-private samenwerking binnen TiFN, waarin het Maastricht UMC+ (MUMC+) en Wageningen University & Research de krachten bundelden met diverse kennisinstellingen en bedrijven in de voedingsindustrie. Het onderzoek werd uitgevoerd onder leiding van hoogleraar humane biologie Ellen Blaak van het MUMC+. De resultaten verschenen 3 januari in het vooraanstaande wetenschappelijke tijdschrift *Cell Metabolism*.

### Gepersonaliseerd voedingspatroon

In de praktijk wordt al vaak aangenomen dat gepersonaliseerde voeding positieve effecten heeft, maar zonder wetenschappelijk inzicht in de

werking en effect van zo'n voedingspatroon. De onderzoekers ontwierpen daarom een studie waarin 242 onderzoeksdeelnemers een voedingsprogramma van drie maanden volgden, dat was aangepast aan hun stofwisselingsprofiel. De geadviseerde voeding voldeed aan de richtlijnen Goede voeding van de Gezondheidsraad. Voorafgaand aan en na dit programma werden de glucose- en vetstofwisseling en de gevoeligheid voor het hormoon insuline gemeten. Insuline speelt een belangrijke rol bij de regulatie van de suikerstofwisseling. Dit zijn belangrijke maatgevers voor het risico op diabetes en hart- vaatziekten. Het onderzoek was dus niet gericht op lichaamsgewicht en afvallen.



### Stofwisselingsprofiel

De deelnemers aan het onderzoek werden ingedeeld in twee groepen op basis van hun stofwisselingsprofiel. Het functioneren van de stofwisseling verschilt namelijk per persoon. De indeling werd gebaseerd op hoe goed insuline zijn werk doet in de lever en in de spieren. Bij een verminderde werking van insuline zijn de cellen in het lichaam minder of niet goed in staat het suikergehalte in het bloed onder controle te houden, waardoor uiteindelijk diabetes type 2 en hart- en vaatziekten kunnen ontstaan. De deelnemers kregen vervolgens op basis van loting een gepersonaliseerd voedingsprogramma. Mensen die minder gevoelig waren voor de werking van insuline in de spieren bleken meer baat te hebben bij voeding die relatief hoog is in eiwit (bijvoorbeeld veel zuivel en noten) en voedingsvezels (bijvoorbeeld volkoren producten en groenten) en laag is in vet. De deelnemers met een verminderde werking van insuline in de lever hadden meer baat bij een voeding met veel enkelvoudig onverzadigde vetzuren (bijvoorbeeld veel olijfolie en noten).

### Niet ziek, wel verhoogd risico op chronische ziekte

De proefpersonen hadden overgewicht (BMI boven 25 kg/m<sup>2</sup>) en verstoringen in de stofwisseling, maar nog geen diabetes of hart- en vaatziekten. Met gerichte interventies kunnen deze mensen de eigenschappen van hun stofwisseling verbeteren en daarmee het risico op chronische ziektes, zoals diabetes type 2, verlagen. Blaak: 'Laten we bijvoorbeeld stilstaan bij diabetes:

één van de meest voorkomende chronische ziektes. Zo'n 1,2 miljoen Nederlanders hebben het en wekelijks komen er ongeveer 1000 diagnoses bij. Er is dus grote behoefte aan preventieve interventies, die bewezen de gezondheid van mensen verbeteren en het risico op diabetes én andere chronische ziekten verminderen.'

### Persoonsgebonden interventies

Het onderzoek opent de weg richting meer persoonsgebonden interventies, aldus Blaak: 'Dit is de eerste studie die aantoonde dat het afstemmen van voeding op iemands stofwisselingsprofiel meer verbetering geeft in gezondheid dan wanneer de algemene voedingsadviezen worden gevolgd. Deze stofwisselingsprofielen kunnen bepaald worden op basis van een eenvoudige suikertest. Dit biedt perspectief voor toepassing in de praktijk binnen afzienbare tijd. In vervolgonderzoek willen we meer typen stofwisselingsprofielen bepalen en ook nader onderzoek doen hoe die beïnvloed kunnen worden met voedings- en leefstijlinterventies. Ook zullen de testen, die deze eigenschappen meten, verder ontwikkeld moeten worden. Mogelijk zelfs tot een eenvoudige diagnostische of zelftest. Dit betekent dat op de wat langere termijn mensen op basis van hun eigen gezondheidshandtekening meer persoonlijke voedingsbegeleiding kunnen krijgen of voedingskeuzes kunnen maken, waarmee ze hun gezondheid kunnen verbeteren en chronische ziekten kunnen voorkomen.'

### Samenwerking

Dit project is uitgevoerd binnen TiFN, een publiek-private samenwerking voor precompetitief onderzoek op het gebied van voeding en gezondheid. Financiering voor dit onderzoek is verkregen van de industriële partners DSM Nutritional Products, FrieslandCampina en Danone Nutricia Research en AMRA Medical AB en van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek. Academische partners waren Maastricht University Medical Center+, Wageningen University en Radboud University Medical Centre.

**Bron: Maastricht UMC+**



Suzanne Bos-Heerkens heeft MAP en onderging in 2002 een pouch-operatie. Ze is getrouwd met Jan en heeft drie kinderen: Douwe (16) en de tweeling Hanna en Claartje (14) en een hond: Bruno inmiddels 2 jaar! In deze column deelt ze haar ervaringen over leven met ziekte in een druk gezin.

## Tweestrijd

‘Gaat het te langzaam?’ vroeg ze in alle rust. ‘Ja,’ zei ik terwijl ik liever met nee wilde antwoorden want als iets langzaam gaat dan kun je nadenken. En ik houd zo van nadenken. Dat schept orde. Ik weet ook dat ik met nadenken juist uit balans kan raken. Het is net als bij het hinken op twee benen. Als je dat niet snel doet, dan val je. ‘Dan móet het sneller,’ zei ze toen. ‘Vooruit dan maar,’ zei ik nog en voor ik het wist had ze had al op het knopje gedrukt. En voordat ik het doorhad, rolde er een traan over mijn wang.

Het was de geboorte van mijn tweelingdochters die tijdens een EMDR-sessie onverwacht op mijn netvlies was verschenen. EMDR is in het kort een therapie waarbij je met de ogen een lampje moet volgen waardoor je bepaalde emoties kunt verwerken. Ik had speciaal voor deze therapie gekozen omdat ik niet alles wat ik had willen verwerken, ook echt goed had verwerkt.

En daar lagen mijn pasgeboren tweelingdochters opeens weer samen in een ziekenhuisbedje. De verpleegster deed de meisjes beurtelings in bad. Een van de twee kreeg na het baden een lage hartslag. Ze ging snel van arm tot arm totdat er een groep lange witte jassen in de ziekenhuiskamer verscheen.

‘Ze moest mee naar een soort IC,’ snikte ik. ‘Het is goed gekomen.. Toch?’ hoorde ik mijn therapeut zeggen. Ik bleef gefocust op de lampjes die met de opgepompte snelheid ook waziger waren geworden. ‘Ja....Jazeker.’ Het voelde alsof ik na een lange rit de auto de oprit opdraaide

maar nog even aan de handrem moest trekken.

Op een gegeven moment kon ik mijn schouders laten zakken. Ik vertelde aan mijn therapeut hoe ik mijn dochter later had uitgelegd wat een couveuse was. Een ‘wasmachine’ was de beste metafoor die ik had kunnen vinden. Mijn dochter vond het als peuter best een toffe omschrijving. Maar was alles wel zo tof? Had ze destijds niet samen met haar zusje in die ‘wasmachine’ moeten liggen? En waarom was ik hier nu opeens zo mee bezig?

Het derde middelbare schooljaar is gestart. Elk jaar wordt de vraag weer opgeworpen of onze tweeling samen in een klas moet of juist niet. Op de basisschool waren onze dochters bijna alle jaren samen en nu zitten ze apart. Het ene moment is dat fijn en het andere niet. Mensen hebben een mening over het opvoeden van tweelingen en ik merk dat ik me vaak moet verantwoorden. Toch heeft het weinig zin want wat ik ook doe of nalaat; ze hebben gewoon die band samen. Bovendien hebben ze al lang een leeftijd waarop ze het zelf kunnen beslissen. In tegenstelling tot vroeger volg ik nu geen tweelingnieuwsberichten meer maar ik druk een voorbijkomend bericht ook niet weg.

Zo kwam er onlangs een foto van een prematuur geboren tweeling langs op Social media. Hé, dacht ik, die foto heb ik eerder gezien. De ene baby omarmde de ander met haar tere, blote armpje. De tekst onder de foto vermeldde dat de verpleegster het ene meisje (tegen

alle protocollen in) bij haar zusje had gelegd omdat ze kwetsbaar was. De omhelzing werd de ‘rescuing hug’ genoemd omdat de een de ander zou hebben gered. En terwijl ik nadacht realiseerde ik me dat dit nieuws - dat al uit de jaren negentig stamde en dus geen nieuws meer was - in de loop van de tijd vast een eigen leven was gaan leiden. Er overviel mij een gevoel van schaamte voor het sentiment dat de foto bij mij opriep.

Toen ik klaar was met de EMDR vertelde ik nuchter dat ik de tweeling geboorte en alles eromheen vrij stoïcijns had ondergaan. Tegelijkertijd besepte ik dat ik toen niet fatsoenlijk had kunnen slapen of eten en vanwege de keizersnee best wat medicatie kreeg. Mijn therapeut glimlachte en bevestigde wat ik al dacht.

Het paniekbeeld was verdwenen en ik zag dat ik mijn koffie nog had staan. Die moest inmiddels koud zijn. Ik nam een slok en genoot

van het feit dat de lichtjes waren gedoofd. Eindelijk kon ik weer nadenken. Toch had ik die lampjes niet willen missen. Dan had ik iets wat diep was weggestopt, niet gevonden. En als je niet kunt vinden dan kun je ook niet reflecteren.

Na vier sessies EMDR zat het erop. Ik stelde mezelf nog wel een vraag. Hoe voel je mee als twee geen één is maar ook niet echt twee? En toen kwam de foto van de ‘rescue tweeling’ weer ergens voorbij. Ik zag de verpleegkundige al voor me zoals ik ook die van mijn dochters weer voor me zag, en alle andere eerste verzorgers in dat prille bestaan. Ze handelden met toewijding en liefde.

We hebben misschien te veel afgeleerd en varen we niet meer op ons eigen kompas. Luisteren naar onze intuïtie, ons buikgevoel, wordt helaas nog vaak gezien als iets sentimenteels, als bemoeienis of niet los kunnen laten. Gelukkig mocht onze dochter

destijds als snel weer terug naar haar zusje om samen met haar op te groeien. Wel met ieder haar eigen pad, al dan niet in dezelfde klas. En met op zijn tijd een ‘hug’.

Een mooie kans benut vandaag! Minister Kuipers kwam bij Leidsche Rijn Julius Gezondheidscentra langs voor een kennismaking met de farmacotherapeut. Zijn bezoek gaf mij meteen de kans om hem het boek ‘Buikgevoel’ van mijn zus [Suzanne Bos-Heerkens](#) aan te bieden. Trots op mijn zus en haar boek: [#Buikgevoel](#), over leven na darmkanker, voeding en weer vertrouwen krijgen in je lichaam. [#darmkanker](#) [#buikgevoel](#) [#ernstkuipers](#) [#mdl](#)



Uitgeverij Lucht BV  
ISBN: 978 94 9172 970 6  
€ 17,50

## Kankerpatiënten een ‘boost’ geven vóór operatie: zo doet dit ziekenhuis dat. ‘Mensen zijn soms echt verbaasd’

**Darmkanker en een operatie in het vooruitzicht? Het Deventer Ziekenhuis is een van de voorlopers met een programma om patiënten intensief te begeleiden bij beweging, verantwoord eten en stoppen met alcohol en roken in de aanloop naar de ingreep. „Ik heb kanker, maar ik ben fitter dan ooit.”**

Voor Jannie Deen (66) uit Hardenberg staat de wereld dit voorjaar even stil. Totaal onverwacht krijgt ze de diagnose darmkanker. Gelukkig valt de tumor goed te behandelen, maar er is wel een operatie nodig. In het Deventer Ziekenhuis komt ze in een geoliede machine terecht. „Er werd meteen een operatiedatum geprikt en ik kreeg een team van behandelaren om me heen.”

Het Deventer Ziekenhuis is een van de negen ziekenhuizen in Nederland die het programma Fit4Surgery aanbieden aan darmkankerpatiënten die voor een operatie staan. „Het idee is: mensen een ‘boost’ geven, zodat ze na de operatie niet zo’n grote terugval hebben dat het hun herstel in de weg staat”, vertellen oncologiefysiotherapeut Charissa Bakker en casemanager Sandra Oosterlaar.

### Verrassend dat conditie zo snel vooruit ging

Het programma start met een ‘nulmeting’. “We kijken naar de fysieke fitheid, maar ook naar voeding, gewoonten als roken en drinken en naar de mentale situatie. Mensen worden meteen ook gezien door de fysiotherapeut en de diëtist. Bekeken wordt bijvoorbeeld of extra voeding of eiwitten nodig zijn, en of het ijzergehalte aangevuld moet worden.”

Uiteindelijk rolt er een op maat gemaakt plan voor elke patiënt uit. „Voor een getrainde sporter ziet het er natuurlijk anders uit dan voor iemand die nooit aan lichaamsbeweging doet. Voor een kwetsbare oudere is elke dag een wandeling misschien het hoogst haalbare.

Omdat het een pilot is worden de kosten van het programma vergoed. Jannie Deen greep de kans met beide handen aan. „Ik wilde er álles aan doen om maar zo goed mogelijk de operatie in te gaan.” Ze was al een echte sportfanaat, is dol op tennis, golf en hardlopen. „Plus wat recreatief fietsen. Ik had best een goede conditie, maar door het programma bij de fysiotherapeut in combinatie met de eiwitrijke drankjes die ik voorgeschreven kreeg, merkte ik dat het desondanks in korte tijd nog veel verder kon verbeteren.” Drie keer per week sportte ze intensief. „Op de fiets, de roeimachine maar bijvoorbeeld ook trainen met gewichten. Vooral de armen, omdat je dan jezelf sneller uit bed kunt helpen na de operatie. Ik vond het eigenlijk verrassend dat mijn conditie zo snel vooruit ging, want ik heb het programma maar twee weken gevolgd.” Die fysieke ‘opkikker’ is belangrijk voor de periode ná de operatie, weten Charissa Bakker en Sandra Oosterlaar

van het Deventer ziekenhuis. „Je uithoudingsvermogen en de belastbaarheid van je hartlongsysteem neemt toe, wat belangrijk is voor je herstel. En iedereen weet hoe snel je spierkracht afneemt als je in bed ligt, dus het is goed als je daar wat meer reserves in hebt.”

### Stoppen met roken

De meeste patiënten zien het nut van het programma in, weten Bakker en Oosterlaar. „Niet iedereen vindt sporten even leuk, maar je ziet resultaat en dat is fijn in een tijd waarin je het gevoel hebt dat je lijf je in de steek laat. Mensen zijn soms echt verbaasd: ‘Ik heb kanker, maar ik voel me fitter dan ooit.’” Weerstand is er soms ook. „Het advies om te stoppen met roken of drinken kan voor veel stress zorgen. Het lukt ook niet altijd. Maar we merken dat ook hier geldt dat het al helpt om de weken voor de operatie niet te roken.”

Fijn om resultaat te zien in een tijd waarin je het gevoel hebt dat je lichaam je in de steek laat. De eerste resultaten zijn hoopvol. Mensen zijn sneller op de been en hebben meer vertrouwen in hun lichaam. Uit onderzoek in andere ziekenhuizen blijkt een verkorting van de opnameduur na een darmoperatie en aanzienlijk minder kans op complicaties. Aan conclusies kan het Deventer

Ziekenhuis zich nog niet wagen. „Daarvoor hebben we nog te weinig gegevens. Maar wij zien tot nu toe alleen maar winst. Voor de korte duur, maar ook voor de langere termijn. We zien natuurlijk het liefst dat de verandering in leefstijl blijvend is.” Jannie Deen werd in april met succes geopereerd. „Na twee dagen was ik alweer thuis en na twee weken kon ik weer 4 à 5 kilometer lopen. Gelukkig had ik geen uitzaaiingen, wel heb ik een tijdelijk stoma gekregen. Daarvoor is nog een hersteloperatie nodig. Ik heb me al één ding voorgenomen: ik ga weer precies hetzelfde programma volgen van tevoren.”

### Geld is vaak het struikelblok

Veel ziekenhuizen houden zich bezig met vormen van ‘prehabilitatie’, zoals het officieel heet: patiënten helpen gezonder te worden in voorbereiding op een ingreep. Soms via een intensief trainingsprogramma, soms met een app met leefstijladviezen. Maar een integrale aanpak ontbreekt nog en daarbij is geld het grote struikelblok, weet Baukje van den Heuvel. Zij is chirurg bij het Radboud UMC en is de drijvende kracht achter de stichting Fit4Surgery. „Als je logisch nadenkt is de gezondheidswinst evident, maar er is ook scepsis. Wetenschappelijk bewijs is nodig om dit soort programma’s opgenomen te krijgen in de basisverzekering. Nu is er een lappendeken aan initiatieven waardoor het



moeilijker is om snel dat bewijs te verzamelen. Dat vraagt om een gecoördineerde aanpak. Vandaar dat wij ervoor pleiten om het prehabilitatieprogramma overal op dezelfde manier in te richten.” Sommige ziekenhuizen, zoals het Radboud, betalen de deelname voor hun patiënten, omdat ze ervan uitgaan dat het zichzelf terugbetaalt door minder ligdagen en minder complicaties bij het herstel. Bij andere ziekenhuizen betaalt de zorgverzekeraar (mee). Van den Heuvel pleit ervoor om prehabilitatie een onderdeel te maken van de regioplannen die de zorg nu overal maakt met het oog op de toekomst en betaalbaarheid van de zorg. Veel initiatieven richten zich nu op patiënten met darmkanker, als

het aan de Nijmeegse chirurg ligt zou iedereen die een grote ingreep ondergaat dit aangeboden moeten krijgen. „Dus ook bijvoorbeeld bij orthopedie of cardiologie. Ik heb ooit op dezelfde dag twee patiënten geopereerd die op papier exact hetzelfde risicoprofiel hadden. Maar daarna was de één na twee dagen thuis en lag de ander er na twee weken nog. Dat had puur te maken met hun leefstijl en conditie. Daar kijken we nog veel te weinig naar.” Kankerpatiënten een ‘boost’ geven vóór operatie: zo doet dit ziekenhuis dat. ‘Mensen zijn soms echt verbaasd’

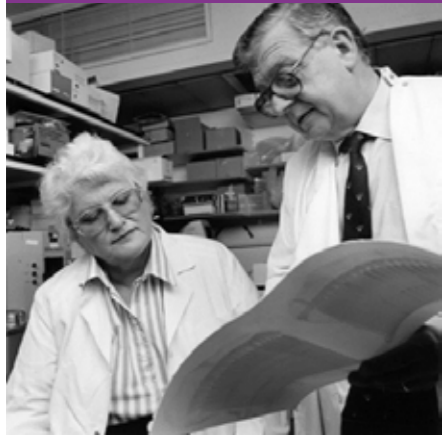
Bron: De Stentor



# Een geschiedenis: 'De zoektocht naar het APC-gen'

Door dr. Maartje Nielsen, Klinisch Geneticus, LUMC

In 1726 beschreef Menzelio voor het eerst dat iemand meerdere poliepen in de darm kan hebben, later werd dit Polyposis genaamd. Weer 150 jaar later -in 1882- werd door Cripps beschreven dat polyposis in families voor kon komen. In 1925 merkte dr. Lockhart-Mummery op dat de aandoening veroorzaakt moest worden door een 'dominante' erfelijke genetische fout, wat betekent dat een persoon slechts één defect exemplaar van het gen hoeft te erven van één van hun ouders, in plaats van twee (één van elke ouder) om FAP te hebben.



Dr. Bussey beschrijft voor het eerst meer uitgebreid wat de gevolgen en de risico op darmkanker is voor mensen met FAP in 1975. Mensen met FAP hebben honderden kleine poliepen in de darm.

Na verloop van tijd kan één of meer van deze poliepen uitgroeien tot een tumor, wat betekent dat iemand met FAP vrijwel zeker darmkanker zal ontwikkelen tegen hun 40ste levensjaar.

Helaas was het voor families die getroffen zijn door FAP pas mogelijk om het defecte gen dat aan de basis lag van hun aandoening te identificeren dankzij de technologische vooruitgang in de jaren 80.

## Het opsporen van de oorzaak van FAP

De eerste aanwijzing over de locatie van het gen dat FAP veroorzaakte, kwam uit een artikel gepubliceerd in 1986 door een

Amerikaans team van dr. Herrera. Ze beschreven een man met FAP bij wie een deel van een van zijn twee chromosoom 5-kopieën ontbrak (mensen hebben 23 paar chromosomen in elke cel, die hun DNA dragen). Hoewel dit een stap in de goede richting was, was het nog ver verwijderd van het vinden en identificeren van het gen dat verantwoordelijk is voor het syndroom. Het was als te horen krijgen dat er een typefout was in een bepaald hoofdstuk van een boek, maar niet wat de typefout was, in welke zin het zat, of wat het 'betekende'. In die jaren '80 begon Professor Walter Bodmer - een belangrijke genetica expert - met verder onderzoek naar de oorzaak van FAP. Hierbij werd hij geholpen door zijn vrouw Julia Bodmer.

## Hulp van FAP families

Om het gen zelf te vinden, verzamelde het team van Professor Bodmer bloedmonsters van vele leden van de families die bekend waren in het ziekenhuis St Marks in Engeland, inclusief mensen met FAP en hun niet-getroffen verwanten, om DNA te leveren. Vervolgens gebruikten ze verschillende laboratoriumtechnieken, om deze monsters te analyseren op DNA-gebieden die afwezig of afwijkend waren bij mensen met FAP.

DNA van 124 leden uit 13 getroffen families werd onderzocht - een nauwgezette en arbeidsintensieve taak met behulp van de technologie van die tijd. Toen ze controleerden welke DNA-gebieden veranderd waren bij familieleden met FAP, maar niet bij hun niet-getroffen verwanten, viel één gebied op chromosoom 5 altijd op in het DNA van familieleden met FAP, in alle families. En, belangrijk was dat precies hetzelfde gebied op chromosoom 5 dat het Amerikaanse team al in 1986 had geïdentificeerd, wat sterk aangaf dat het gen bevatte dat FAP veroorzaakte.

Terwijl het team van Professor Bodmer zich richtte op FAP-families, deed ook een Engelse professor, Professor Ellen Solomon en haar team - die nauw samenwerkten met Professor Bodmer in de zoektocht naar het gen achter FAP. Zij onderzochten het verband tussen genetische fouten die erfelijke kankers veroorzaken en sporadische kankers. Ze analyseerden darmtumoren en gezond darmweefsel van 45 patiënten behandeld voor kanker. In tegenstelling tot de FAP-families waren deze kankers willekeurig en hadden ze geen familiegeschiedenis van de ziekte.

Met een vergelijkbare techniek vergeleken ze het DNA van de tumoren met gezond weefsel, vonden ze in ongeveer 40% van de kankersamplestekenen van een fout op dat specifieke deel van chromosoom 5.

## Dr. Walter Bodmer en zijn vrouw Julia in de jaren '80 die onderzoek deden in FAP families en wel de locatie maar nog niet het APC gen zelf konden vinden.

Samengevoegd bevestigden de resultaten van beide teams dat het gen dat FAP veroorzaakt - en waarschijnlijk een aanzienlijk deel van sporadische darmkankers - zich bevond in een zeer klein gebied van chromosoom 5. Hoewel dit genetisch gezien een relatief precies gebied is, bevatte het nog steeds een onbekend aantal genen - waarvan elk de schuldige kon zijn die FAP veroorzaakte. Door hun artikelen in Nature te publiceren, lieten professoren Bodmer en Solomon zien dat ze heel dichtbij waren om het gen op te sporen. Hoewel ze het exacte 'adres' van het FAP-gen niet hadden, hadden ze iedereen verteld op welke genetische 'straat' het zich bevond.

## De race naar het vinden van het APC-gen zelf

De race was nu begonnen om het gen zelf te vinden, en in 1991 werd het Engelse onderzoeksteam voorbijgestreefd door twee onderzoeksgroepen uit Amerika - één uit Utah (van Leppert / Cohen) en de andere in Baltimore (van Vogelstein / Kinzler) - die het precieze gen dat verantwoordelijk is voor FAP nauwkeurig lokaliseerden. Dankzij de inspanningen van alle betrokken onderzoekers had het gen dat verantwoordelijk is voor FAP - nu genaamd APC, afgekort voor

adenomateuze polyposis coli - nu een identiteit.

Het vinden van APC-gen betekende dat mensen uit families met meerdere gevallen van darmkanker een genetische test aangeboden konden krijgen. Deze test identificeert degenen met een defecte versie van het gen die een hoog risico lopen om de ziekte te ontwikkelen. Als gevolg daarvan is nu regelmatige darmcontrole beschikbaar voor mensen met FAP vanaf een jonge leeftijd, en de mogelijkheid voor een preventie darmoperatie te laten doen.

In Nederland is het mogelijk om het APC-gen te onderzoeken bij mensen met polyposis sinds 1995, eerst alleen in het LUMC in Leiden, maar nu ook in alle verschillende DNA labs in Nederland.

We weten nu dat APC-gen een 'tumorsuppressor' is - een gen dat ons normaal beschermt tegen kanker door te voorkomen dat cellen ongecontroleerd gaan delen. Fouten in het APC-gen worden gevonden bij ongeveer 8 op de 10 darmkankers, zowel erfelijke als sporadische. Deze fouten zorgen ervoor dat APC eiwit niet goed functioneert, waardoor de kans groter wordt dat cellen zich ongecontroleerd vermenigvuldigen en uiteindelijk leiden tot kanker. Verschillende onderzoeksteam hebben in elk dus bijgedragen aan deze belangrijke ontdekking van het APC-gen en de FAP families en darmkanker patiënten die ermee instemden om deel te nemen aan de studies hebben daar een belangrijke rol in gespeeld. Ondanks dat het twee decennia geleden werd ontdekt, blijft het APC-gen een uitdaging vormen voor onderzoekers naar darmkanker. Het blijkt een gen te zijn die tegelijkertijd verschillende taken



De editie van de het blad Science in 1991 waarin door twee Amerikaanse groepen de ontdekking van het APC-gen wordt beschreven.

uitvoert in cellen, zoals het controleren van hoe snel cellen zich vermenigvuldigen, hoe ze aan hun burens plakken en hoe ze zich verplaatsen. Veel onderzoek wordt er dus nog steeds gedaan naar de rol van dit gen in het ontstaan van (darm)-kanker. Het onthullen van het APC-gen is in elk geval van groot belang geweest voor onderzoek naar erfelijke vormen van (darm)-kanker in het algemeen maar ook voor het begrijpen, ontdekken van behandelen van kanker in het algemeen.

## Teksten vrij overgenomen en vertaald uit:

- Chasing down the APC bowel cancer, <https://news.cancerresearchuk.org/2011/11/29/high-impact-science-chasing-down-the-apc-bowel-cancer-gene/Wikedoc>, Familial adenomatous polyposis historical perspective, C. Michael Gibson,
- Sadaf Sharfaei, link: [https://www.wikidoc.org/index.php/Familial\\_adenomatous\\_polyposis](https://www.wikidoc.org/index.php/Familial_adenomatous_polyposis)

# Polyposis ervaringen van Steph, lotgenoot Verenigd Koninkrijk

In 1990 werd bij mij de diagnose Familiaire Adenomeuze Polyposis (FAP) gesteld. Ik was 18 jaar oud en ik heb geen andere familieleden met de aandoening. Ik herinner me dat ik de eerste symptomen kreeg toen ik ongeveer 16 was. Ik moest ongeveer 13 keer per dag naar het toilet, wat mijn sociale leven in gevaar bracht, bijvoorbeeld door bij vrienden thuis te blijven of op reis te gaan, omdat ik me zorgen maakte over het toilet situatie.



“

*Ik had echt het geluk in contact te komen met een dame die in de buurt woonde en die onlangs dezelfde operatie had ondergaan*

”

Ik werd gezien in het Hinchingsbrooke Hospital in Cambridgeshire voor een bariumplysma. Ik zal nooit de dag vergeten dat ik de consulent met mama zag om de resultaten te krijgen. Hij vertelde me zo vriendelijk als hij kon dat ik FAP had en dat ik geopereerd moest worden om mijn dikke darm te verwijderen en dat als ik de operatie niet zou ondergaan, het voor 99,99% zeker was dat ik tegen de tijd dat ik 40 was darmkanker zou hebben. Dit was een echte schok toen ik dacht dat ik IBS had en een verder schone medische geschiedenis had. Ik herinner me dat ik met mama naar de toiletten ging na de afspraak waar ik in tranen uitbarstte en de toiletten en het ziekenhuis uit rende. Mam volgde hem snel, ook in tranen, en we omhelsden elkaar gewoon op de parkeerplaats.

Ik vond het van onschatbare waarde om haar te kunnen ontmoeten en met haar te kunnen praten, omdat ik me bang en kwetsbaar voelde. Ze kwam ook bij mij langs in het ziekenhuis na mijn operatie waardoor ik echt geraakt was.

Twee weken later belde het Addenbrookes-ziekenhuis in Cambridge en zei dat ze een annulering hadden en dat ik langs kon komen. Ik liet mijn eentrap herstellen door proctocolectomie uitvoeren door meneer

Everett en lag in totaal drie weken in het ziekenhuis. Omdat alles zo snel gebeurde, van diagnose tot grote operatie, kreeg ik pas enige tijd daarna echt de kans om de enorme omvang van wat er was gebeurd te verwerken. Toen ik naar de huisarts ging en zei dat ik het leven met PDS niet aankon, dacht ik dat ik verwachtte dat er verder onderzoek zou worden gedaan, een behandeling zou worden voorgeschreven en dat ik zou genezen. Wat er feitelijk gebeurde, was dat er bij mij een ongeneeslijke en veelzijdige aandoening werd vastgesteld. Ik herinner me dat mijn huisarts me thuis kwam bezoeken na mijn ontslag uit het ziekenhuis. Hij bukte zich naast me terwijl ik op de bank zat en zei dat het hem speet maar dat hij de diagnose die ik kreeg nooit vermoedde. Hij zei dat ik er altijd goed uitzag. Ik vraag me af of hij zelfs maar van de aandoening had gehoord! Toen mijn moeder jaren later de consulent zag die me mijn diagnose gaf, vroeg hij naar me en merkte op dat hij zich nog steeds de dag herinnerde dat hij me het nieuws moest vertellen.

Ik heb een aantal complicaties gehad sinds mijn oorspronkelijke operatie, voornamelijk in verband met cysten in het bekken die opnieuw geopereerd moesten worden, maar over het algemeen heb ik een normaal, gezond leven kunnen leiden. Ik ontdekte dat een paar maanden na de operatie, toen mijn nieuwe buidel eenmaal tot rust was gekomen, ik niet echt beperkingen had op wat ik kon eten en nooit heb gehad.

In 2003 verhuisde mijn nazorg van Addenbrookes naar Bristol, na mijn verhuizing naar dat gebied in 2000. Tot nu toe had ik jaarlijkse en later tweejaarlijkse gastroscopieën gehad. Ik schrok het meest toen in 2004 aanvankelijk werd gesuggereerd dat mijn follow-up relatief conservatief zou kunnen zijn en mogelijk helemaal zou kunnen worden stopgezet! Ik had een gastroscopie en mijn eerste pouchoscopie in 2005 en zou in 2007 weer worden gezien. Gedurende deze tijd werd ik steeds ongeruster over mijn follow-up en hoorde ik van St Marks, een internationaal expertisecentrum. In 2007 vroeg ik mijn huisarts

om me door te verwijzen naar St Marks en ik heb nu jaarlijkse controles en voel dat ik in veilige handen ben.

In de afgelopen vier jaar heb ik ermee ingestemd om deel te nemen aan drie studies die in St. Marks worden uitgevoerd. Een daarvan, 'Natriumverlies na colonresectie', heeft mij persoonlijk veel opgeleverd. Na het succes van deze studie was er een product met de naam Glucodrate, dat korte tijd op recept verkrijgbaar was. Door dit te nemen om mijn zout- en waterbalans te herstellen tot normale controleniveaus, heeft dit een positieve invloed gehad op mijn gezondheid en welzijn. Helaas is dit product nu uit de handel genomen, omdat de fabrikant verklaarde dat het niet klinisch werd gecontroleerd zoals het zou moeten. Het alternatief is de [St Marks E-mix recept](#).

Ik ben sinds de oprichting in 2009 betrokken bij PolyPeople, omdat ik anderen wil kunnen ondersteunen. Zoals gezegd heb ik veel baat gehad bij de steun van iemand die in een soortgelijke situatie als ik zit. Naast klinische zorg kan het ook nuttig zijn om te kunnen praten met iemand die daadwerkelijk met de aandoening leeft.

“

*Een laatste opmerking: “ik denk dat als ik één ding met betrekking tot FAP zou kunnen veranderen, dit het wegwerken van de winderige en onwelriekende toiletafleveringen zou moeten zijn!*

”

# Adenomateuze Polyposis: 'van aanvraag tot uitslag'

Door: Dr. Anja Wagner; klinisch geneticus Erasmus MC Kanker Instituut, Dr. Esther Korpershoek; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut & Dr. Erik-Jan Dubbink; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut.

In de darm kunnen verschillende typen darmpoliepen ontstaan. Afhankelijk van het type poliep en de hoeveelheid poliepen, kan er sprake zijn van een erfelijke aanleg. Als sprake is van veel, met name adenomateuze poliepen, kan iemand Familiäre Adenomateuze Polyposis (FAP) hebben. Bij deze aandoening ontstaan de dikke darmpoliepen doorgaans al in de tienerjaren en kan het gaan om honderden poliepen. Als er

minder en ook later adenomateuze poliepen ontstaan spreekt men van Atypische FAP (AFAP). Ook kan er dan sprake zijn van een andere aanleg, de zogenaamde MUTYH geassocieerde Polyposis (MAP).

**Wat is de oorzaak van FAP?**  
FAP wordt veroorzaakt door een aangeboren "fout" in de erfelijke eigenschap, het gen, APC. Zo'n fout in het DNA wordt ook wel een mutatie genoemd. Het APC-

gen codeert voor het APC eiwit. Dit is een belangrijk eiwit voor de regulatie van celgroei en celdeling. Wanneer dit eiwit niet goed functioneert door een mutatie in het gen, worden de groei en deling van een cel niet meer geremd (zie kader). Deze ongeremde toename van cellen kan leiden tot het ontstaan van een tumor, zoals een goedaardige darmpoliep. Een goedaardige poliep kan echter uitgroeien tot kanker. Omdat

mensen met FAP heel veel darmpoliepen hebben, is de kans heel groot dat één van de poliepen uitgroeit tot darmkanker.

## De oorzaak van AFAP en MAP

Bij AFAP en MAP is doorgaans sprake van tientallen dikke darmpoliepen, die op volwassen leeftijd ontstaan. AFAP wordt ook veroorzaakt door een mutatie in het APC-gen. Deze mutatie zit alleen op een andere plek in het gen, vaak helemaal aan het begin of aan het eind van het gen, waardoor het effect van de mutatie milder is. Ook kan een mutatie niet in alle cellen van het lichaam, maar alleen in een deel van de cellen aanwezig zijn. Men spreekt dan van een mozaïek.

MAP wordt veroorzaakt door mutaties in een ander gen, namelijk het MUTYH-gen. Het MUTYH eiwit, waarvoor dit gen codeert, is een DNA-reparatie eiwit. Als er geen goed MUTYH-eiwit is, hopen zich fouten in het APC-gen op, waardoor er uiteindelijk ook geen goed APC eiwit is en een cel ongeremd kan gaan groeien. Dit leidt dan weer tot veel darmpoliepen en daarmee tot een verhoogd risico op darmkanker.

## DNA onderzoek

Wanneer iemand veel adenomateuze dikke darmpoliepen heeft, wordt door de Klinisch geneticus, de erfelijkheidsarts, DNA onderzoek aangevraagd (zie kader). Meestal wordt er een set genen (gen-panel) waaronder APC en MUTYH, maar ook enkele genen, die zeer zeldzaam betrokken zijn bij het ontstaan van adenomateuze polyposis, onderzocht. Als in DNA afkomstig uit bloed een mutatie in het APC-gen of mutaties in het MUTYH gen gevonden worden, is er sprake van (A)FAP of MAP en kunnen ook familieleden een bloedtest ondergaan om na te gaan of zij de aanleg geërfd hebben.

## Heeft iedereen met adenomateuze darmpoliepen een aanleg?

Veel mensen hebben wel enkele darmpoliepen (<10). Dit wordt bijvoorbeeld vaak gevonden bij het bevolkingsonderzoek naar darmkanker, dat in Nederland vanaf 55 jaar wordt aangeboden. Dit wijst niet op (A)FAP of MAP. Wanneer er meer adenomateuze poliepen (tientallen of honderden) zijn, neemt de kans op het vinden van een erfelijke aanleg toe, maar niet bij iedereen wordt een oorzaak gevonden. Het is dan niet mogelijk een bloedtest aan familieleden aan te bieden om te testen of zij een verhoogd risico hebben. Wel worden dan vaak adviezen voor controle gegeven.

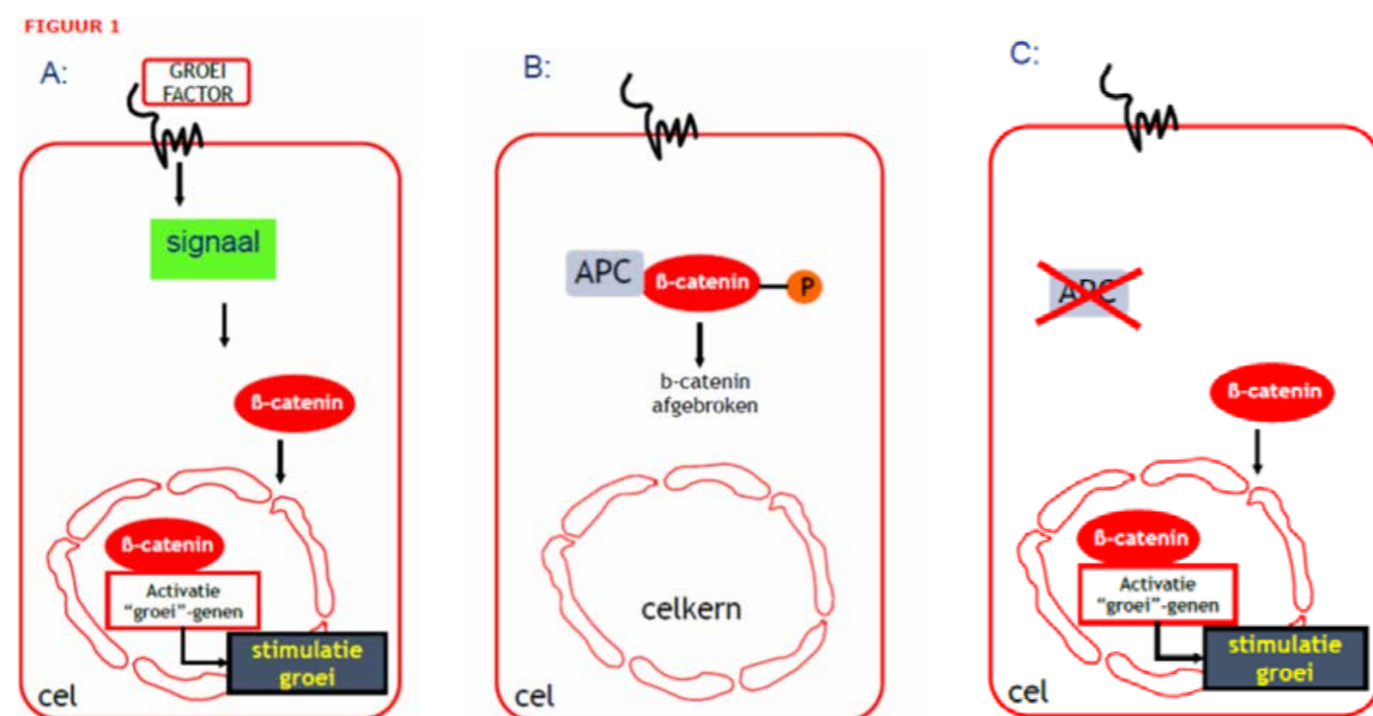
## Toekomst

Wetenschappelijk onderzoek geeft steeds meer inzicht in hoe darmpoliepen ontstaan, wat kan helpen nog onbekende erfelijke of niet-erfelijke risicofactoren te vinden. Ook nieuwe technieken kunnen helpen in patiënten met een sterke verdenking op (A)FAP of MAP, bij wie eerder geen erfelijke oorzaak gevonden werd, alsnog een verklaring te vinden.

## Regulatie van celgroei door APC

APC is een belangrijk eiwit in het regelen van celgroei en celdeling. Normaal gaat een cel delen als hij daarvoor de opdracht krijgt door een groeifactor. Deze stimuleert de cel aan de buitenkant, waardoor een signaal naar de kern van de cel gaat, waar genen betrokken bij celgroei geactiveerd worden (figuur 1 A). Het eiwit, dat als "boodschapper" naar de celkern gaat heet  $\beta$ -catenine. Als er geen groeifactor is, wordt  $\beta$ -catenine via APC afgebroken en gaat er geen signaal naar de celkern (figuur 1 B). Echter, als er geen goed APC eiwit is om  $\beta$ -catenine te remmen, gaat er ook  $\beta$ -catenine naar de celkern zonder dat er een opdracht door een groeifactor gegeven is (figuur 1 C). Dit leidt tot ongeremde groei, wat zoals bij FAP kan leiden

Figuur 1: regulatie celgroei door APC



# We proberen niet zomaar wat, er zit een plan achter

tot goedaardige tumoren (poliepen) in de darm en uiteindelijk tot darmkanker.

## DNA onderzoek in bloed of weefsel

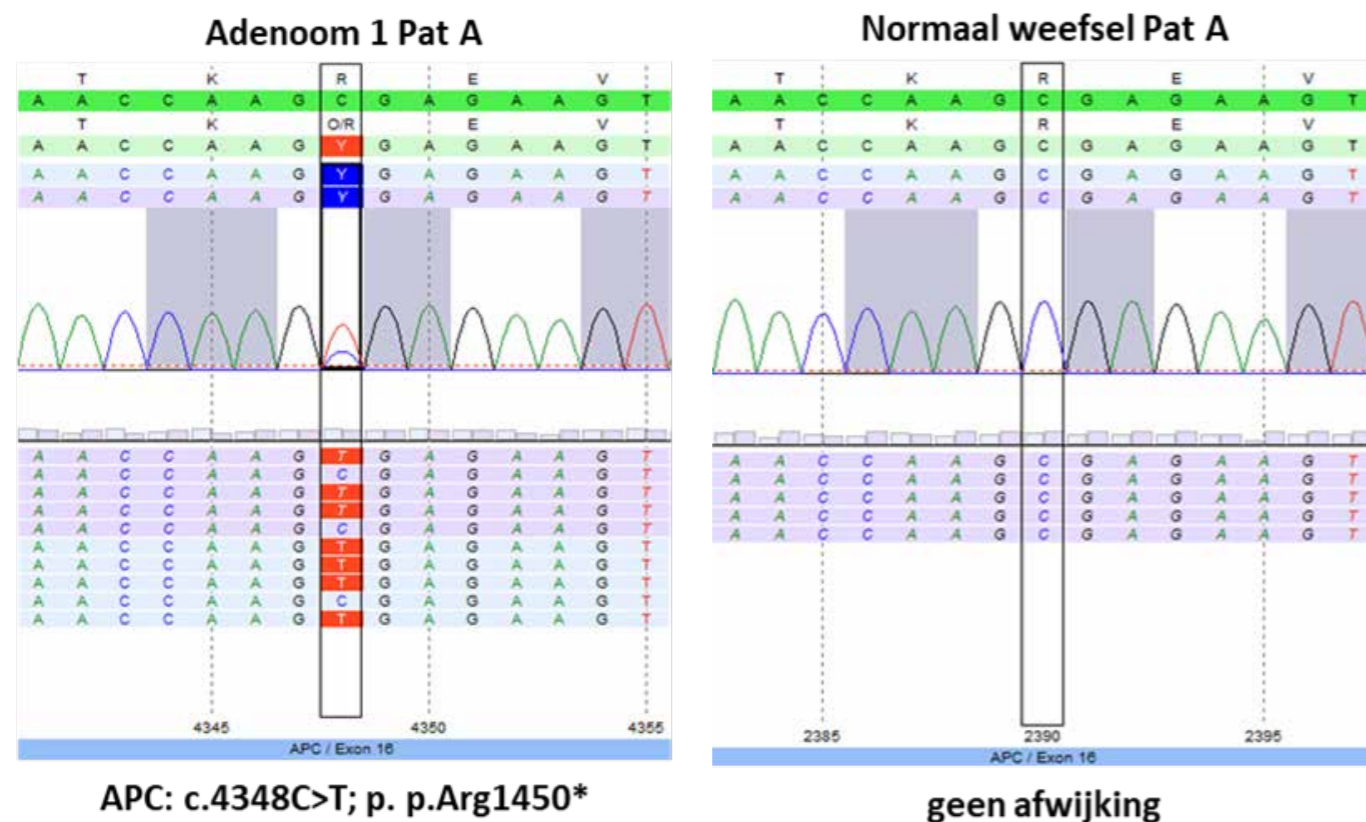
Bij verdenking op (A)FAP of MAP vraagt de Klinisch geneticus DNA onderzoek in bloed aan bij het laboratorium voor DNA diagnostiek. Hier wordt het DNA uit de witte bloedcellen van het bloed geïsoleerd voor verder onderzoek. Het DNA wordt met behulp van de DNA-sequencer geanalyseerd en de laboratorium specialist Klinische Genetica (LSKG-er) beoordeelt de resultaten om te zien of er wel of geen mutatie is.

Soms wordt er aanwijzing gevonden dat maar in een klein deel van het DNA een APC mutatie aanwezig is; er is dan sprake van een mozaïek, een APC mutatie in een gedeelte van de cellen. Als in DNA uit bloed geen mutatie in het gen-panel gevonden wordt, kan ook via het laboratorium van de Pathologie een mozaïek APC mutatie gevonden worden door meerdere

darmpoliepen op APC mutaties te onderzoeken. Als in DNA uit meerdere darmpoliepen dezelfde mutatie in het APC gen gevonden wordt, wijst dit ook op een mozaïek.

In figuur 2 zijn sequentie-analyseresultaten te zien van DNA uit normaal weefsel (links) en uit een darmpoliep, een adenoom (rechts). In het adenoom is een APC mutatie aangetoond; een DNA-bouwsteen is veranderd van een C naar een T. Deze verandering zorgt er voor dat het APC eiwit niet meer volledig kan worden aangemaakt en defect is. Weefselonderzoek kan worden gedaan, wanneer geen APC mutatie is aangetoond in DNA uit bloed van de patiënt en gedacht wordt aan een APC mozaïek. Ook wordt soms DNA onderzoek in opgeslagen weefsel van een operatie gedaan van een overleden patiënt om in het belang van familieleden na te gaan of sprake was van een erfelijke aanleg.

Figuur 2: DNA onderzoek in weefsel



“Ik vind het echt heel belangrijk dat donateurs weten wat er met hun geld gebeurt. Als zij doneren voor onderzoek naar darmkanker, dan willen ze ook resultaat zien, dat is heel terecht. Daarom vind ik het goed om te vertellen dat we niet zomaar experimenten doen in het laboratorium. Achter al onze onderzoeken zit een duidelijk plan. Met pas nog een heel mooi resultaat.”

Lisanne Nijman is analist op een onderzoekslaboratorium van het Amsterdam UMC. Samen met artsen en andere onderzoekers doet zij mee aan de Zuiderzee Klassieker. Ze gaan voor de 80 km. Voor haar is dit een thuiswedstrijd, want ze woont in Apeldoorn. Ze heeft in haar omgeving gelukkig nog niet te maken gehad met darmkanker, maar in haar werk des te meer. Ze reist elke dag naar Amsterdam voor leuk én belangrijk werk: onderzoek naar darmkanker.



“We doen bijvoorbeeld onderzoek naar hoe een tumor in de darmen ontstaat. En wat is de rol van lichaamseigen stamcellen hierbij als hierin een mutatie (verandering) ontstaat. Elke week ‘vernieuwd’ je darm zich als het ware door het delen van stamcellen. Als we beter weten wat precies de gevolgen zijn van deze mutaties die uiteindelijk darmkanker veroorzaken, kunnen we dat proces misschien ook stoppen.”

Lisanne werkt al 7,5 jaar bij het Amsterdam UMC. Het onderzoeksteam is in die tijd gegroeid van 6 naar 28 collega’s. Onlangs hebben ze een fantastisch resultaat behaald in een onderzoek naar de competitie tussen goede (gezonde) en de slechte (gemuteerde) stamcellen die darmkanker veroorzaken. Deze competitie in de darm komt ook voor bij mensen met het FAP-syndroom. FAP is een erfelijke aandoening die poliepen veroorzaakt in de darmen, vaak bij nog jonge kinderen. En die poliepen kunnen uitgroeien tot darmkanker.

“Bij FAP zie je vaak dat jonge kinderen al een stoma moeten. Door de groei van poliepen en vervolgens het ontstaan van darmkanker, moet er steeds weer een deel van de darm verwijderd worden. We ontdekten aan de hand van vele experimenten dat lithium de gezonde stamcellen sterker maakt in de competitie

tegen te slechte stamcellen. Op deze manier weten zij te winnen en zo poliepvorming te voorkomen. Heel bijzonder, want dit middel wordt normaal gebruikt bij psychische klachten. Onze ontdekking wordt nu in de praktijk getest. Jonge kinderen met FAP die nog vrijwel geen poliepen hebben, worden twee jaar gevolgd tijdens het gebruik van lithium voor een bepaalde periode. Het zou toch geweldig zijn als ook buiten het laboratorium blijkt dat lithium de groei van poliepen voorkomt?”

“Als mensen horen dat ik onderzoek doe naar darmkanker, dan krijg ik vaak vragen. Eet ik niet teveel rood vlees? Ben ik wel gezond bezig? Daar weet ik niet altijd antwoord op te geven.. Maar ik vind het echt belangrijk om over mijn werk te vertellen, om zichtbaar te zijn. Daarom zijn we hier ook als team. Een van mijn sponsors is de vriendin van mijn oma. Zij is haar partner verloren aan maagkanker. Ze heeft me nu al twee keer met 50 euro gesponsord. Zo lief! Want al die donaties samen zorgen ervoor dat we kunnen blijven onderzoeken.”

Meer weten over het werk van Lisanne? Volg de belevenissen van Lisanne en haar collega’s op het lab via [Instagram](#).

# Iemand dicht bij je met kanker, hoe is of was dat voor jou?

doneer je ervaring .nl

Ruim de helft (55%) van de naasten van mensen met kanker past zijn of haar leven helemaal aan, aan dat van hun naaste met kanker. Hoewel bijna alle naasten het fijn vinden om er voor hun dierbare te zijn, is de meerderheid ook bang om hun naaste te verliezen, voelt driekwart zich machteloos en twee derde houdt zich sterker dan dat ze is. Daarnaast geven bijna alle naasten aan zelf ook iets nodig te hebben.

Dit blijkt uit een Doneer Je Ervaring-peiling van de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK) onder 3171 naasten van mensen met kanker, waaronder partners, kinderen, ouders/verzorgers, broers/zussen, vrienden en overige familie. Het is de eerste keer dat NFK de ervaringen en behoeften van deze groep in beeld brengt.

## Steun en hulp: van luisterend oor tot praktische hulp

Bijna alle respondenten (92%) gaven extra steun of hulp aan hun naaste nadat hij of zij kanker kreeg. Het gaat vooral om het bieden van een luisterend oor, maar ook om bijvoorbeeld het rijden naar het ziekenhuis, het bieden van afleiding, overleggen met zorgverleners en praktische hulp in het huishouden.

Hoewel meer dan de helft van de naasten aangeeft genoeg tijd en energie te hebben, ervaart ruim 40% dit niet zo en vindt 55% het bieden van extra steun of hulp emotioneel zwaar. Bovendien voelt een kwart van hen zich schuldig als zij iets leuks voor zichzelf gaat doen.

“  
Uit onderzoek blijkt: ruim de helft van naasten van mensen met kanker past het leven helemaal aan.”

## De ene naaste is de andere niet

Nagenoeg alle respondenten vinden het vanzelfsprekend om extra steun of hulp te geven en 89% zegt dankbaar te zijn om dit te kunnen doen. Echter, ruim de helft vindt het emotioneel zwaar, 40% voelt zich eenzaam en bijna 20% heeft geen sociaal leven meer. Daarnaast maakt de peiling duidelijk dat de ervaringen per type naaste verschillen. Ouders, kinderen en partners lijken het meest te lijden onder het zijn van een naaste. Zo geven ouders en kinderen vaker aan zich machteloos, eenzaam en niet begrepen te voelen en houden zich vaker sterker dan ze zijn, vergeleken met bijvoorbeeld vrienden of andere familie.

Partners en ouders passen op hun beurt het vaakst hun leven helemaal aan, geven het vaakst elke dag extra steun of hulp en hebben het vaakst geen sociaal leven meer, vergeleken met andere naasten. Daarnaast voelen kinderen, ouders en partners zich vaker schuldig als zij iets leuks voor zichzelf gaan doen. Deze peiling laat ook zien dat leeftijd een rol speelt en of een dierbare komt te overlijden. Zo geven jongere naasten (jonger dan 40) en nabestaanden vaker aan zich eenzaam en machteloos te voelen en zorgen zij slechter voor zichzelf, dan andere naasten.

**Ook naaste zelf heeft behoefte aan luisterend oor**  
Ruim 90% van de naasten geeft aan zelf ook iets nodig te hebben. Het gaat dan vooral om een luisterend oor (70%), afleiding of ontspanning met anderen (48%), tijd voor zichzelf (43%), en steun of begrip van werk (40%). Van de naasten die aangeven door zorgverleners serieus genomen te willen worden als gesprekspartner, geeft 74% aan dit ook daadwerkelijk ervaren te hebben. En voor naasten die behoefte hadden aan steun van hun werk, geldt dat bijna twee derde dit ook heeft ervaren.

“De peiling bevestigt dat de impact van kanker verder reikt dan de patiënt, veel naasten passen zelfs hun leven helemaal aan. Oog hebben voor naasten is dan ook van groot belang. We hopen dat de resultaten patiënten en naasten, maar ook de mensen om hen heen, helpen om met elkaar in gesprek te gaan over hoe het daadwerkelijk met hen gaat. Maar we willen daarnaast werkgevers en zorgverleners oproepen

“  
Alles draait om de partner, ziekenhuisbezoek, omgaan met de onderzoekuitslag, informeren van de kinderen, familie. Omgaan met de reacties van anderen, de boel draaiende houden; emotioneel en fysiek een enorme inspanning. Gedaan met liefde, maar het was wel zwaar.”

om alert te blijven op behoeftes van naasten van mensen met kanker, want niet iedereen krijgt nog wat hij of zij nodig heeft. En is er behoefte aan hulp, dan kunnen naasten terecht bij de kankerpatiëntenorganisaties, IPSO centra voor leven met en na kanker en kanker.nl voor lotgenotencontact of informatie over professionele ondersteuning”, aldus Noor van Willegen, Belangenbehartiger Goed leven met kanker bij NFK.

Met ruim 800.000 mensen die leven met kanker is de impact van kanker op de maatschappij als geheel groot. De peiling helpt NFK om in haar belangenbehartigerswerk ook het perspectief van naasten mee te nemen en zo een nog betere bijdrage te kunnen leveren aan het verkleinen van de gevolgen van kanker.

## Over Doneer Je Ervaring

Doneer Je Ervaring is het panel van en voor kankerpatiënten. Via Doneer Je Ervaring kunnen persoonlijke ervaringen over het leven met kanker worden gedeeld. Met gerichte vragen onderzoeken we wat kanker met mensen doet. Hierdoor kunnen wij ons sterk maken voor de ruim 800.000 kankerpatiënten in Nederland.

Bron: IKNL

## Van harte aanbevolen!

Redactie Lynch Polyposis Contactblad

# Het Lynch syndroom: 'van aanvraag tot uitslag'

Door: Dr. Anja Wagner; klinisch geneticus Erasmus MC Kanker Instituut, Dr. Esther Korpershoek; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie Erasmus MC Kanker Instituut & Dr. Erik-Jan Dubbink, Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie Erasmus MC Kanker Instituut

Lynch syndroom wordt veroorzaakt door een ziekte veroorzakende afwijking, een mutatie, in het DNA. Om precies te zijn in een gen (stukje DNA) dat foutjes, die tijdens het leven in het DNA ontstaan, kan repareren. De 4 genen, die Lynch syndroom kunnen veroorzaken heten daarom DNA-reparatie genen. Als bij iemand een mutatie in een Lynch-gen gevonden wordt, is zeker dat diegene de aanleg voor Lynch syndroom heeft.

## Waarom geeft een mutatie in een Lynch-gen risico op kanker?

De DNA-reparatie genen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2*, die Lynch syndroom kunnen veroorzaken, coderen voor eiwitten die samen schade aan het DNA, veroorzaakt door bijvoorbeeld onze stofwisseling, repareren (zie kader). Wanneer één van deze eiwitten niet goed functioneert door een fout in het gen, hopen fouten (mutaties) in het DNA van een cel zich op. Hierdoor kan een cel kwaadaardig worden en uitgroeien tot een tumor (kanker). Bij mensen met een aanleg voor Lynch syndroom, die een mutatie in één van de Lynch genen geërfd hebben, is het DNA reparatie systeem kwetsbaarder. Zij hebben hierdoor een verhoogd risico om kanker te krijgen, vooral darm- en baarmoederkanker.

## Hoe wordt Lynch syndroom opgespoord?

In Nederland wordt sinds 2015 bij iedereen, die onder de 70 jaar darm- of baarmoederkanker krijgt, op het tumorweefsel dat bij een biopsie of operatie wordt weggehaald een kleuring gedaan, om patiënten met een risico op Lynch syndroom op te sporen. Deze kleuring, beter bekend als een immunohistochemische (IHC) kleuring (zie kader), toont de aanwezigheid van *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en *PMS2* eiwitten aan. De kleuring wordt door de *Patholoog* beoordeeld en indien er afwezigheid van de kleuring van één of meerdere van de eiwitten genen gezien wordt, kan dit een aanwijzing zijn voor een onderliggend Lynch syndroom.

Minder dan 5% van de kankers, die onderzocht worden met de IHC kleuring wordt veroorzaakt door het Lynch syndroom. IHC voor het opsporen van Lynch syndroom wordt ook vaak door de *Klinisch geneticus*, de erfelijkheidsarts, aangevraagd, als er op grond van de voor- of familiegeschiedenis verdenking is op Lynch syndroom.

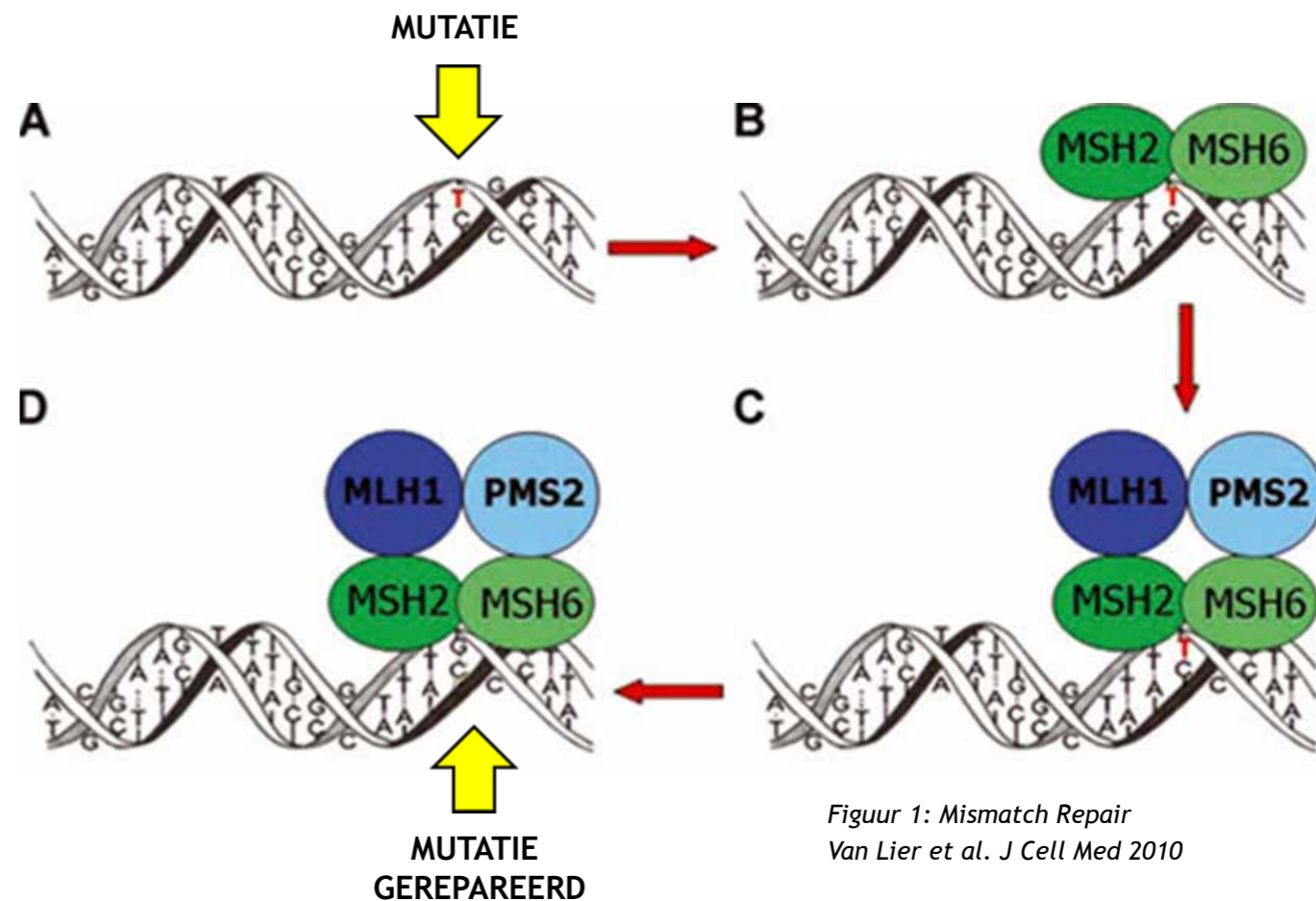
## DNA onderzoek

Wanneer de IHC kleuring van de darm- of baarmoederkanker (en heel soms een andere vorm van kanker) afwijkend is, kan iemand Lynch syndroom hebben. Om dit uit te zoeken, wordt de patiënt verwezen naar de *Klinisch geneticus*.

Deze kan uitzoeken of er een *aangeboren* mutatie zit in het gen, die bij de afwijkende kleuring past. Hiervoor wordt DNA uit bloed onderzocht (zie kader). Als in DNA uit bloed een mutatie gevonden wordt, is er sprake van Lynch syndroom en kunnen ook familieleden een bloedtest ondergaan om na te gaan of zij ook de aanleg geërfd hebben.

## Is er bij afwijkende weefsel kleuring altijd Lynch syndroom?

Niet bij iedereen met een afwijkende IHC in de tumor wordt een mutatie in het *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* of *PMS2* gen in bloed gevonden. Heel af en toe is er een afwijking van het *EPCAM* gen, dat in het DNA vlak voor het *MSH2* gen ligt, waardoor het *MSH2* gen ook niet meer werkt. Daarnaast kan er een zeldzame afwijking van één van de Lynch-genen zijn, die we met onze huidige analysemethoden niet makkelijk kunnen aantonen. Afwijkende IHC kleuringen zijn ook vaak het gevolg van niet-erfelijke (somatische) mutaties in de tumor. Dit zijn mutaties die alleen in de tumor worden gevonden en niet aanwezig zijn in bloed. Als geen mutatie in het bloed kan worden aangetoond, wordt met extra onderzoek naar mutaties in het tumorweefsel bij vrijwel iedereen een verklaring gevonden voor de afwijkende IHC. Wanneer alleen mutaties



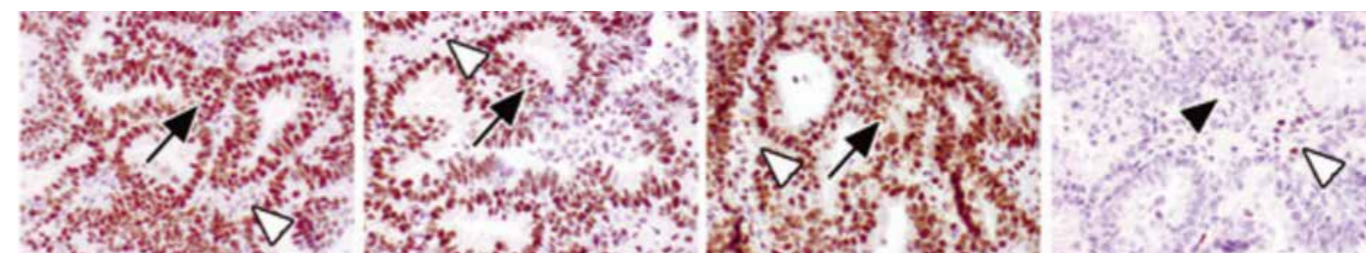
Figuur 1: Mismatch Repair  
Van Lier et al. J Cell Med 2010

worden gevonden in de *tumorcellen* is er geen sprake van een aangeboren afwijking en daarom ook geen sprake van Lynch syndroom.

## Toekomst

De *Klinisch geneticus* maakt, als er geen aanleg voor Lynch syndroom in bloed gevonden wordt en ook aanvullend tumorweefselonderzoek geen verklaring voor de afwijkende IHC van de tumor geeft, een inschatting van de kans dat toch nog sprake is van Lynch syndroom. In toenemende mate zijn nieuwe technieken beschikbaar om gemiste mutaties op te sporen of onduidelijke afwijkingen in het DNA te verklaren.

Figuur 2: Immunohistochemische kleuring van een darmkanker  
Van Lier et al. J Cell Med 2010



Als het reparatie systeem niet goed werkt omdat 1 van de eiwitten afwezig is, bijvoorbeeld door een aangeboren mutatie in het *MSH6* gen, werkt het MMR systeem niet goed en hopen fouten zich sneller op in het DNA. Hierdoor ontstaat de gevoeligheid voor kanker, Lynch syndroom.

#### Weefselkleuring om Lynch syndroom op te sporen

Figuur 2 is een doorsnede van een darmkanker, zoals die na kleuring door de microscoop gezien kan worden. De zwarte pijlen wijzen naar de tumorcellen. Als de kernen van de cel (waar het DNA zich bevindt en zo nodig DNA-herstel plaatsvindt) bruin kleuren, is het eiwit, waarvoor gekleurd wordt intact en aanwezig. Van links naar rechts is gekleurd voor het MLH1, PMS2, MSH2 en MSH6 eiwit. In dit voorbeeld is duidelijk geen kleuring van het MSH6 eiwit in de tumorcellen. Dit betekent dat waarschijnlijk het *MSH6*-gen defect is en er mogelijk sprake is van Lynch syndroom veroorzaakt door een aangeboren mutatie in het *MSH6*-gen.

#### DNA onderzoek in bloed of tumor bij afwijkende IHC

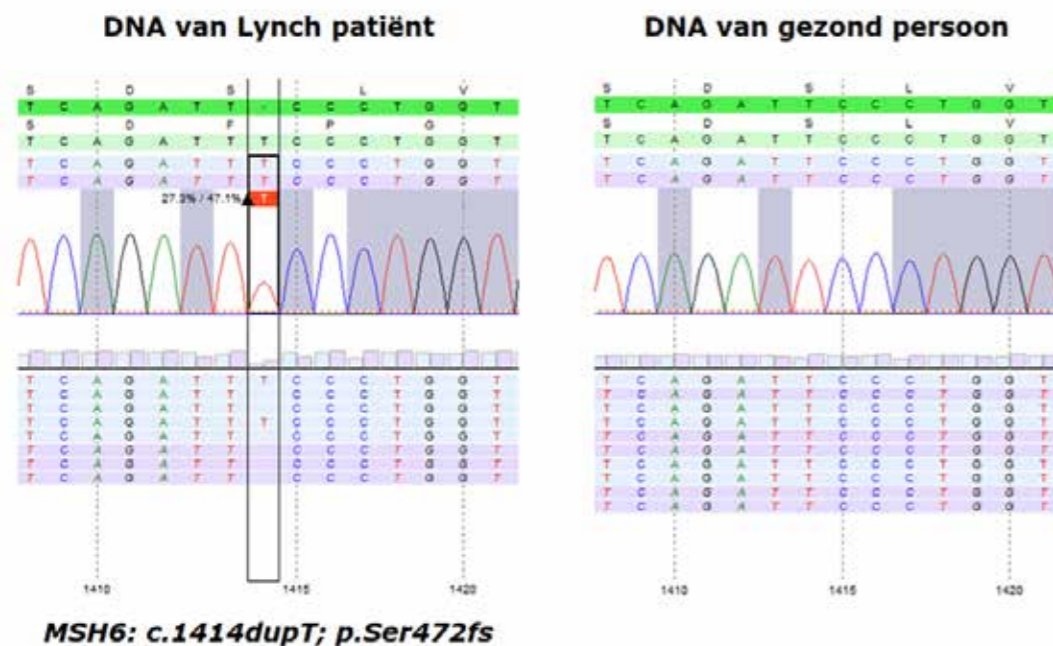
Bij verdenking op Lynch syndroom door een afwijkende kleuring vraagt de Klinisch geneticus DNA onderzoek in bloed aan bij het laboratorium voor DNA diagnostiek. Hier wordt het DNA uit de witte bloedcellen van het bloed geïsoleerd voor verder onderzoek. Tegenwoordig is het DNA onderzoek zelf volledig geautomatiseerd. Het "lezen" van de DNA code noemen we sequencen. Bij verdenking op Lynch syndroom, wordt gericht naar

de code van het *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* en/of *PMS2*-gen gekeken.

De Laboratorium Specialist Klinische Genetica (LSKG-er) beoordeelt de code, die uit de analyse van het DNA-sequence-apparaat komt om te zien of er wel of geen mutatie gevonden is. Heel soms, wordt er een variant in het DNA gevonden, waarvan de betekenis onduidelijk is. Het kan dan soms jaren duren eer duidelijk is of de onderzochte patiënt wel of geen Lynch syndroom heeft.

In figuur 3 zijn analyse-resultaten te zien van DNA van een patiënt met Lynch syndroom (links) en DNA van een persoon zonder aanleg (rechts). In het linker plaatje is in het kader een extra DNA-bouwsteen in het *MSH6* gen aanwezig (een "T", de mutatie). Deze mutatie zorgt ervoor dat het MSH6 eiwit wat hiervan gemaakt wordt, niet meer functioneert. Dit gaat samen met de afwezigheid van de MSH6 IHC kleuring, zoals in figuur 2 te zien is.

Als in DNA uit bloed geen mutatie in het onderzochte Lynch gen gevonden wordt, kan in het Pathologie laboratorium ook DNA uit de tumor, waarvan de IHC afwijkend was, onderzocht worden. Als in DNA uit de tumor wel mutaties in het Lynch-gen worden gevonden, verklaart dit de eerdere afwijkende weefsel kleuring. Er is dan geen sprake van Lynch syndroom, maar van afwijkingen die in de tumor zelf ontstaan zijn.



Figuur 3: Resultaat DNA onderzoek

# Lynch Polyposis Familiedag

Westernboerderij Didam  
zaterdag 11 juni 14.00-19.00 uur

We werden welkom geheten door Ron (de voorzitter) onder het genot van een drankje en een heerlijke muffin.

Een mooie dag met leuke activiteiten onder andere: buks- en boogschieten, sjoelen, rodeo en nog veel meer leuke spelletjes. Genoeg momenten om te genieten van een koel drankje, zeker met dit warme weer! Er werd fanatiek gestreden om munten te verzamelen.

Niets moet, alles mag!

Voor alle jeugdigen een presentje uit de cadeautjesbak. De prijs en wie had de meeste munten verzameld? Voor volwassenen ging de prijs mee naar Emmen.

Er zijn mooie diepgaande gesprekken voorbij gekomen, in vertrouwen intense ervaringen uitgewisseld en niet te vergeten: veel plezier met elkaar voor alle leeftijden.

Als afsluiting een heerlijk grill-buffet met een ijsje.

De familiedag Lynch -Polyposis Westernboerderij Didam. Werkelijk een dag om op terug te kijken.

Iedereen bedankt voor deze fijne en gezellige dag!

Groetjes van Wietske en Sylvana



# Peutz-Jeghers syndroom: 'van aanvraag tot uitslag'

Door: Dr. Anja Wagner; klinisch geneticus Erasmus MC Kanker Instituut, Dr. Esther Korpershoek; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut & Dr. Erik-Jan Dubbink; Klinisch Moleculair Bioloog in de Pathologie, Erasmus MC Kanker Instituut

Vaak kan de diagnose Peutz-Jeghers syndroom (PJS) al op klinische kenmerken gesteld worden door de aanwezigheid van meerdere karakteristieke PJS poliepen in de darmen en de kenmerkende pigmentaties (vlekjes) op en rond de lippen. Met DNA onderzoek kan de klinische diagnose bevestigd worden.

## Wat is de oorzaak van PJS?

PJS wordt veroorzaakt door een aangeboren "fout", een mutatie, in de erfelijke eigenschap, het gen, *STK11*. Dit gen wordt ook wel *LKB1*-gen genoemd. Het *STK11* eiwit, waarvoor het *STK11*-gen codeert is betrokken bij de energiehouding en groei van een cel. Wanneer dit eiwit niet goed functioneert

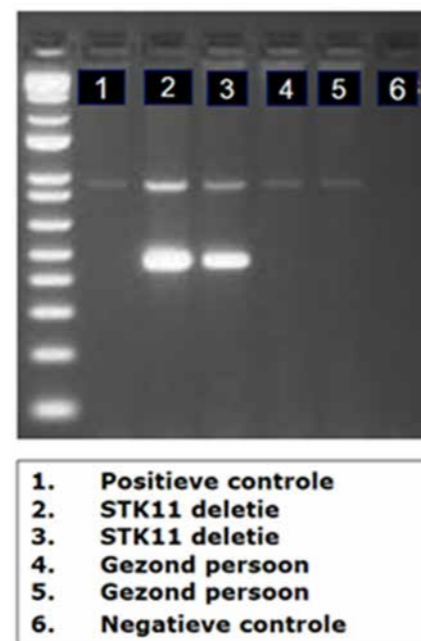
door een mutatie in het gen, wordt een ander eiwit, mTOR, niet meer geremd, wat leidt tot ongecontroleerde celgroei en de vorming van tumoren.

## DNA onderzoek

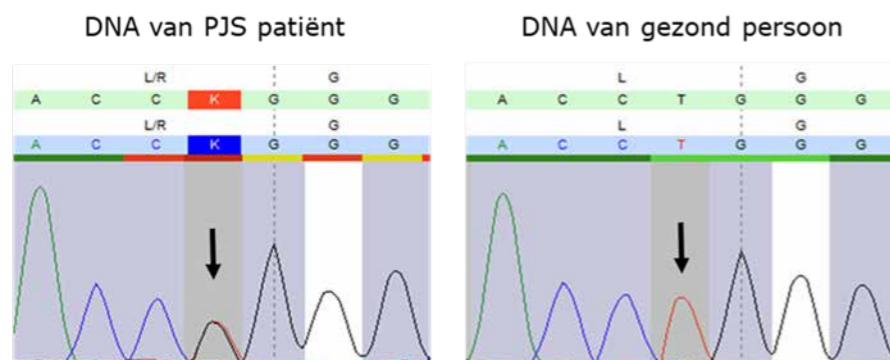
De *Klinisch geneticus*, de erfelijkheidsarts, kan bij iemand met (verdenking op) PJS DNA onderzoek inzetten van het *STK11*-gen (zie kader). In het DNA kunnen verschillende type mutaties voorkomen. Er kan bijvoorbeeld één "DNA-bouwsteen" (lettertje) missen of veranderd zijn, een zogenaamde puntmutatie. Soms ontbreken echter grote stukken van een gen; dit wordt een grote deletie genoemd. Om de verschillende typen muta-

ties op te sporen, voert het DNA laboratorium verschillende testen uit. Bij vrijwel iedereen met de klinische diagnose PJS wordt een mutatie in het *STK11*-gen gevonden. Als in DNA afkomstig uit bloed een mutatie in het *STK11*-gen gevonden wordt, is de diagnose PJS bevestigd en kunnen familieleden op de aanleg onderzocht worden. Er kan bijvoorbeeld na gegaan worden of de aanleg nieuw ontstaan is of van één van de ouders geërfd.

Figuur 2: DNA onderzoek naar grote deleties



Figuur 1: DNA onderzoek naar punt mutaties



Ook kan rond kindertijd (indien gewenst) prenatale diagnostiek of een Preimplantatie genetische test aangeboden worden.

## Toekomst

Er zijn in toenemende mate nieuwe technieken beschikbaar om DNA analyses steeds beter en vollediger uit te voeren. Hierdoor zullen in de toekomst vaak met 1 test de verschillende typen DNA mutaties tegelijk opgespoord kunnen worden. Ook zal bij de zeldzame PJS patiënten, bij wie met de huidige analyses geen aanleg gevonden wordt, met de nieuwe mogelijkheden soms toch een mutatie in het *STK11*-gen kunnen worden gevonden.

## Verschillende mutaties van het *STK11*-gen

Bij verdenking op PJS vraagt de Klinisch geneticus DNA onderzoek in bloed van het *STK11*-gen aan bij het laboratorium voor DNA diagnostiek. Hier wordt het DNA uit de witte bloedcellen van het bloed geïsoleerd voor verder onderzoek. Het DNA wordt met behulp van de DNA-sequencer geanalyseerd om 'kleinere' mutaties op te sporen zoals in figuur 1. Om grote deleties op te sporen wordt doorgaans een andere test uitgevoerd. Een voorbeeld van het aantonen van een *STK11* deletie is weergegeven in figuur 2.

In deze figuur zijn twee analysesresultaten weergegeven van een klein stukje van het *STK11*-gen. Links is het DNA onderzocht van een patiënt met PJS, waarbij er 2 DNA signalen te zien zijn (een zwarte en rode piek, aangegeven door de pijl). Rechts is

Esther Korpershoek & Anja Wagner



het resultaat van een gezond persoon te zien, van hetzelfde stukje gen. Hier is maar één rood signaal te zien (zie ook pijl). In het DNA van de patiënt is naast het "normale" rode piekje ook een piek van de puntmutatie te zien (de zwarte piek). Het gevolg van deze DNA verandering (mutatie) is dat er geen functioneel *STK11* eiwit meer gemaakt wordt, wat leidt tot PJS.

In deze figuur is een analysesresultaat van verschillende DNA monsters weergegeven, waarbij een positief signaal als witte streep te zien is. Helemaal links starten we met een DNA ladder (witte streepjes van boven naar beneden). Dit zijn stukjes DNA met een bekende grootte, zodat kunnen zien hoe groot het DNA is van de signalen bij de testsamples en of dit de verwachte signalen zijn. Het langste stukje DNA is boven in de figuur aanwezig, het DNA met de kortste lengte onderaan in de figuur. Rechts naast de DNA ladder zien we bij nummer 1 t/m 5 witte signalen opkomen van de test. Hierbij is het bovenste witte bandje het signaal van een gezond persoon. Bij het testresultaat van de patiënt met PJS (nummer 2 en 3) zien we ook een extra (sterk) signaal opkomen. Dit signaal is afkomstig van een korter DNA fragment doordat een stukje uit het DNA is verwijderd. Dit is een mutatie-specifiek signaal wat niet te zien is in de andere DNA samples van de gezonde personen (nummers 1, 4 en 5) en bevestigt hiermee de diagnose PJS. Er wordt bij deze analyse altijd een watercontrole (nummer 6) meegenomen, waarbij we geen signaal verwachten. Dit voorbeeld is het resultaat van een betrouwbare

Erik-Jan Dubbink





# Het Peutz-Jeghers Syndroom, Nieuwe inzichten

Door: Door Susanna Plugge (onderzoeker in opleiding) en Jelte van der Vaart (postdoctoraal onderzoeker) werkzaam in het laboratorium van prof. dr. Madelon Maurice in hetUMC Utrecht.



Peutz-Jeghers Syndroom (PJS) is een erfelijke aandoening die voorkomt bij ongeveer 1:50.000-1:200.000 mensen wereldwijd<sup>1</sup>. PJS-patiënten ontwikkelen poliepen in hun darmen die de darm-doorgang kunnen blokkeren en operatief moeten worden verwijderd. Daarnaast hebben deze patiënten een verhoogde kans op het krijgen van kanker, vooral in de darm, borst en alveesklier<sup>1-4</sup>. De belangrijkste oorzaak van PJS is een genetische fout in het gen *STK11* (ook wel *LKB1* genoemd)<sup>5,6</sup>. PJS-patiënten dragen één gezonde en één defecte kopie van dit gen. *LKB1* reguleert belangrijke functies van cellen in onze weefsels en het is aangetoond dat verlies van dit gen bijdraagt aan het ontstaan van kanker, niet alleen in patiënten met PJS maar ook bij niet-overerfbare vormen van kanker<sup>7,8</sup>. Hoe verlies van *LKB1* tumorgroei

bevordert in verschillende weefsels blijft voornamelijk onduidelijk. In tegenstelling tot andere polyposis syndromen, bestaat er bij PJS geen consensus over de toedracht van het verhoogde risico op het krijgen van kanker. Zo wordt er bijvoorbeeld al langere tijd discussie gevoerd onder onderzoekers over de vraag of poliepen in PJS een voorstadium van kanker zijn of niet.

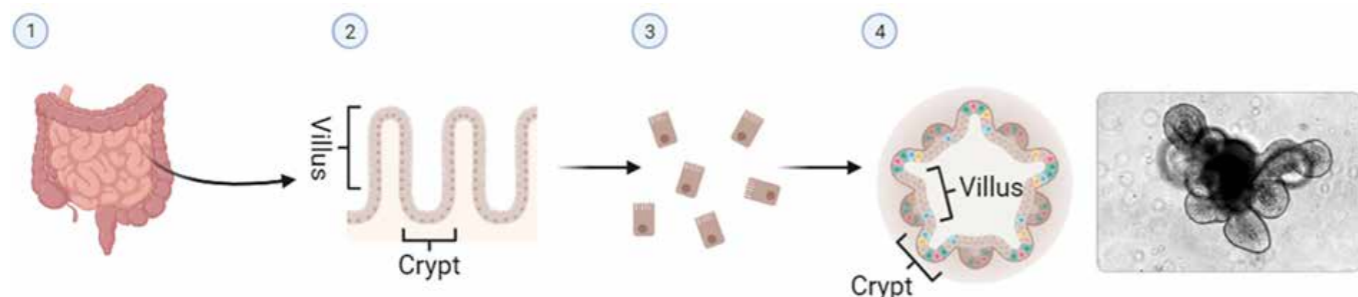
## Organoïden: mini-orgaantjes in het lab

Om deze vragen te kunnen beantwoorden maken we in het UMC Utrecht gebruik van mini-orgaantjes, zogenoemde organoïden. Om organoïden te genereren nemen we een klein stukje weefsel van een orgaan, zoals de darm of de lever, dat we vervolgens in het laboratorium laten uitgroeien (Figuur 1). Hierdoor ontstaat een organoïde die dezelfde eigenschappen en functies heeft als het echte orgaan. Deze organoïden kunnen we vervolgens gebruiken om te bestuderen hoe organen werken en reageren op verschillende dingen, zoals medicijnen of ziekten, zonder dat we deze op de patiënt zelf hoeven te testen.

In ons onderzoek maken we gebruik van dunne darm organoïden van de muis waarin we de genetische fouten nabootsen zoals deze ook voorkomen bij PJS-patiënten. In de dunne darm organoïden hebben we een fout aangebracht in één van de twee kopieën van het *LKB1* gen. Daarnaast hebben we ook organoïden gemaakt waarin beiden kopieën van het *LKB1*-gen defect zijn. Deze situatie vertegenwoordigt een meer gevorderd stadium van tumorvorming, waarbij de gezonde kopie van *LKB1* ook verloren gaat<sup>9,10</sup>. Vervolgens hebben we gekeken naar de verschillen in celtypen en weefsel-organisatie van organoïden met en zonder gezonde kopieën van *LKB1*. Op deze manier kunnen we dus bestuderen wat voor effect het verliezen van *LKB1* heeft op de darm zonder dat we daar patiëntmateriaal voor nodig hebben.

**Verlies van *LKB1* brengt darmcellen in een staat die overeenkomt met een vroeg stadium van tumorvorming**  
Het vergelijken van gezonde en *LKB1*-defecte organoïden heeft ons een aantal nieuwe inzichten

Figuur 1: Organoïden kunnen gemaakt worden van bijvoorbeeld de dunne darm (1). De dunne darm heeft een specifieke structuur met cellen die zorgen voor weefselvernieuwing op de bodem (de crypt) en cellen die zorgen voor bijvoorbeeld opname van voedingsstoffen aan de top (de villus) (2). Om een organoïde te maken nemen we een klein stukje weefsel af (3) wat we vervolgens in het laboratorium kunnen laten uitgroeien tot een organoïde. Deze organoïde heeft dezelfde eigenschappen en structuren als het originele orgaan (4).



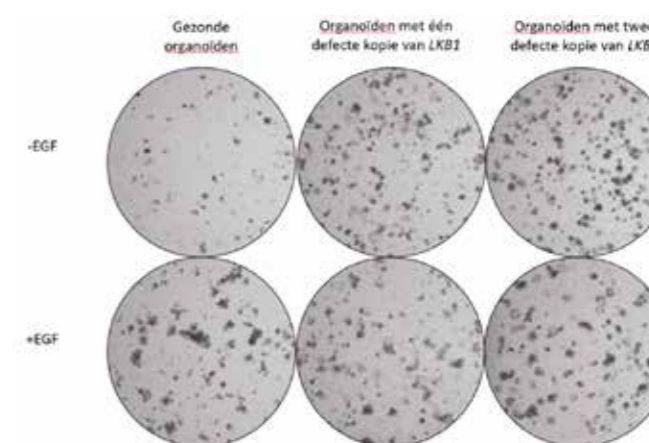
opgeleverd in hoe verlies van *LKB1* zou kunnen bijdragen aan een verhoogde kans op het krijgen van darmkanker. Een eerste bevinding is dat organoïden met een defect *LKB1* gen zich in een chronische staat van wond-reparatie lijken te bevinden. Dit beeld werd versterkt wanneer organoïden niet één, maar beide defecte kopieën van *LKB1* bij zich droegen.

Het lijkt er dus op dat door verlies van de functie van het *LKB1* gen, darmcellen worden aangezet tot het uitvoeren van taken om beschadigd weefsel te herstellen, terwijl er op dat moment geen sprake is van weefsel schade. Het is bekend dat een voortdurende staat van weefsel-reparatie kan bijdragen aan overmatige groei van cellen en daarbij een verhoogd risico op kanker. Denk bijvoorbeeld aan het toegenomen risico op dikke darmkanker bij patiënten met inflammatoire darmaandoeningen, waar soortgelijke weefselherstel-processen chronisch actief zijn<sup>11</sup>.

Daarnaast zagen we dat *LKB1*-defecte organoïden in staat zijn om te groeien zonder toevoeging van Epidermale Groeifactor (EGF), terwijl gezonde organoïden deze factor wel nodig hebben voor hun groei (Figuur 3). EGF is een van de belangrijkste groeifactoren in de darm en belangrijk voor de regulatie van celgroei. Dit suggereert dat het verlies van *LKB1* de cellen in staat stelt om onafhankelijk van normale groeisignalen te groeien, een fenomeen wat ook vaak gezien wordt bij tumoren<sup>12</sup>.

Tenslotte hebben we onze *LKB1*-defecte organoïden vergeleken met weefselbiopten die als voorloper stadium van tumoren geïdentificeerd zijn. Dergelijke 'laesies' kunnen herkend worden als kleine gezwellen of uitstulpingen in het darmkanaal die mogelijk kunnen uitgroeien tot kanker als ze niet worden verwijderd. Ze worden "voorlopers" genoemd omdat ze een vroeg stadium van kankerontwikkeling vertegenwoordigen. In de darm zijn onlangs twee soorten voorloper-cellen ontdekt, die allebei een andere route volgen in de ontwikkeling naar een tumor<sup>13</sup>. De ene soort wordt adenoma's genoemd, deze bestaan uit voorlopers die de klassieke route volgen en deze type cellen worden ook gezien bij patiënten met familiale adenomateuze polyposis (FAP). Daarnaast bestaat de categorie 'serrated' poliepen, deze volgen de zogenaamde serrated route en komen minder vaak voor dan de klassieke adenoma's. Bij de analyse van onze *LKB1*-defecte organoïden ontdekten we dat deze een sterke overeenkomst vertonen met serrated poliepen, en niet met klassieke adenoma's. Dit suggereert dat PJS-patiënten waarschijnlijk een grotere kans hebben om darmkanker te ontwikkelen via serrated route dan de klassieke route.

Alles tezamen genomen zien we dus dat de *LKB1*-defecte organoïden weefseleigenschappen vertonen die ook in voorloper-weefsel van tumoren worden gezien. Dit geeft een belangrijk inzicht en vormt



Figuur 2: Organoïden met één of twee defecte kopieën van *LKB1* kunnen zonder Epidermale Groeifactor (EGF) groeien, terwijl gezonde organoïden deze groeifactor wel nodig hebben om te kunnen overleven.

nieuwe aanwijzingen voor hoe *LKB1* darmcellen verandert en hoe dit kan bijdragen aan de verhoogde kans op darmkanker in PJS-patiënten. Hoe meer we te weten komen over de onderliggende processen, hoe meer gericht we op zoek kunnen gaan naar manieren om deze cellulaire veranderingen in een vroeg stadium te voorkomen, met als uiteindelijk doel de kans op het krijgen van kanker te verlagen in PJS-patiënten.

## Vervolgonderzoek

Naast het bovenstaande onderzoek, zijn we bezig met het opzetten van een collectie van organoïden van darmweefsel van PJS-patiënten, afkomstig van poliep en niet-poliep weefsel. Tijdens een reguliere endoscopie ontvangen we van de behandelend arts een klein stukje weefsel van zowel poliep als aangrenzend normaal ogend weefsel waar we in het laboratorium vervolgens organoïden van maken. Dit doen we met weefsels van zoveel mogelijk patiënten zodat we een zogenoemde biobank kunnen opzetten waarin we deze organoïden kunnen opslaan. Met deze materialen kunnen we experimenten doen om te onderzoeken hoe poliepen van PJS-patiënten verschillen van het aangrenzende normale weefsel en tussen patiënten onderling. Deze organoïden vormen een belangrijk startpunt om de mechanismen van poliep- en tumorvorming op een diepgaande manier te kunnen onderzoeken.

We hopen ook in de toekomst nieuwe inzichten en updates van ons onderzoek naar PJS te kunnen delen via dit blad. De wetenschappelijke publicatie van het onderzoek beschreven in dit stuk kunt u vinden op: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.07.17.548873v1.full>

Wilt u de dertien relevante bronnen behorend bij dit artikel raadplegen? Deze kunt u desgewenst opvragen bij de redactie: [redacteur@lynch-polyposis.nl](mailto:redacteur@lynch-polyposis.nl)

### Nijmeegs bedrijf krijgt 65 miljoen om kanker zeer gericht te bestrijden, daardoor zouden veel bijwerkingen verdwijnen

Kankerpatiënten kunnen over vijf tot zeven jaar mogelijk chemotherapie krijgen waarbij alleen de kankercellen aangevallen worden en de gezonde cellen gespaard blijven. Een nieuwe methode kan ervoor zorgen dat veel meer mensen baat hebben bij chemotherapie én ze er minder ziek van worden.

### Elk jaar krijgen meer mannen dan vrouwen de diagnose kanker

Per jaar horen steeds meer mensen dat ze ongeneeslijk ziek zijn. Gelukkig zijn er steeds meer palliatieve<sup>1</sup> behandelingen waardoor langer leven met een ongeneeslijke ziekte steeds vaker voorkomt. Weten dat je niet meer beter wordt, vraagt om goede begeleiding en hulp.

### Kanker vraagt om meer samenwerking over de lijnen heen

Voor mensen met kanker is het belangrijk dat de zorg in de verschillende domeinen goed op elkaar aansluit. Oncologiezorgnetwerken kunnen hierin een belangrijke rol spelen. Maar het congres Kanker en Leven van 12 mei maakte duidelijk dat nog werk aan de winkel is om de patiënt het gevoel te geven dat hij in de zorg én de nazorg echt de formele en informele ondersteuning krijgt.

### Commentaar: Toezichthouder moet strenger omgaan met kankermedicijnen die valse hoop creëren

Farmaceutische bedrijven ontwikkelen zich steeds meer tot handelaren in valse hoop. Nieuwe, dure kankermedicijnen blijken minder goed te werken dan de farmaceuten hadden beloofd. En de beloofde gezondheidswinst was in veel gevallen sowieso al beperkt, het leven van kankerpatiënten zou hooguit met een of enkele maanden worden verlengd.



N.B.! Zodra iets over activiteiten nader bekend is, wordt dit op onze website vermeld, kijk regelmatig op: [www.lynch-polyposis.nl](http://www.lynch-polyposis.nl)

## Activiteiten agenda 2023

Zaterdag 11 november Landelijke Contactdag Hotel Figi te Zeist

### Steeds meer darmkanker bij jonge mensen

In heel wat landen in Europa en elders in de wereld komt darmkanker steeds vaker voor bij jonge volwassenen tussen 20 en 49 jaar, vooral in de groep 20 - 39 jaar. In België is die trend nog niet waargenomen.

### Wat zegt je urine over jouw gezondheid?

We produceren per dag zo'n twee liter urine. Normaal gesproken is deze helder en lichtgeel tot felgeel van kleur. Veranderingen in je eetpatroon, medicijngebruik en schommelingen in de hormoonhuishouding hebben echter allemaal invloed op de kleur en geur van de urine.

### Iedereen kan kanker krijgen, maar vooral hogeropgeleiden krijgen een genetisch onderzoek

Klinisch geneticus Margreet Ausems Relatief weinig kankerpatiënten met een lage opleiding krijgen een genetisch onderzoek. „We moeten de zorg anders inrichten.” Kanker kan iedereen treffen. Toch ziet klinisch geneticus Margreet Ausems vooral witte en hoogopgeleide patiënten in haar spreekkamer. Patiënten zonder vervolgopleiding of met een migratie-achtergrond ziet ze zelden

### Vleesheffing beter voor gezondheid: veel gevallen diabetes en darmkanker zijn te vermijden

Daarover bestaat wetenschappelijk geen twijfel meer, zegt Ellen Kampman, hoogleraar Voeding en Gezondheid. Op internet lijkt de discussie of rood vlees nu wel of geen risico is voor de volksgezondheid nog niet uitgewoed, maar Ellen Kampman, hoogleraar Voeding en Gezondheid aan de Wageningen Universiteit.

### Mogelijk kankerverwekkend': hoe schadelijk is aspartaam?

Aspartaam kwam vroeger al in opspraak, maar de onderzoeken bleken niet altijd betrouwbaar, waardoor men de stof veilig achtte voor gebruik. De WHO zet aspartaam nu op de lijst van mogelijk kankerverwekkende stoffen. Hoe schadelijk is de zoetstof?

# Missie



De Stichting Lynch Polyposis is de grootste belangenorganisatie van mensen met erfelijke aanleg voor darmkanker. Ieder jaar overlijden er in Nederland meer dan 5000 mensen aan darmkanker. Bij ongeveer 5% van de darmkankerpatiënten wordt de kanker veroorzaakt door Lynch-syndroom of Polyposis. Lynch en Polyposis zijn erfelijk.

Iemand met één van deze aandoeningen geeft deze gemiddeld aan de helft van zijn of haar kinderen door. Verbeteren opsporing van mensen met een erfelijke aanleg voor kanker. De kans dat iemand met Lynch of Polyposis kanker krijgt is meer dan 60%.

Door regelmatige controle kunnen deze kankers in een vroeg stadium worden opgespoord en hoeven mensen met Lynch of Polyposis veelal niet aan kanker te overlijden.

Een belangrijke doelstelling van de Stichting Lynch Polyposis is daarom het verbeteren van de opsporing van mensen met een erfelijke aanleg voor kanker.

### Belangenbehartiging, informatievoorziening en lotgenotencontact

Leven met een erfelijke belasting heeft consequenties voor het sociale maar ook financiële leven. De Stichting Lynch Polyposis zorgt voor contact tussen lotgenoten en helpt ook bij het behartigen van belangen zoals problemen bij het verkrijgen van verzekeringen en hypotheek.

### Vergroten van kennis en bewustwording over Lynch en Polyposis

Een belangrijke taak van de Stichting Lynch Polyposis is het informeren van patiënten, geïnteresseerden en zorgprofessionals. Het taboe op erfelijkheid en kanker is een belangrijk obstakel voor het bereiken van onze doelstellingen. Daarom is het vergroten van kennis en bewustwording over Lynch en Polyposis een belangrijk speerpunt van onze organisatie.

## Doelstellingen van de Stichting Lynch Polyposis zijn:

- Verbeteren opsporing van mensen met een erfelijke aanleg voor kanker
- Belangenbehartiging
- Informatievoorziening
- Lotgenotencontact
- Vergroten van kennis en bewustwording over Lynch en Polyposis

Ons werk maakt mensen met Lynch-syndroom en met Polyposis en hun naasten sterker. Wij komen voor uw belang op door onder andere de richtlijnen en opsporingen met mensen met erfelijke darmkanker te waarborgen. Stichting Lynch Polyposis zorgt dat erfelijke aanleg bij diverse (kanker)organisaties hoog op de agenda blijft. U kunt zich als donateur aanmelden, per QR-code: of per statusregel, klikt u op: [Aanmeldformulier Stichting Lynch Polyposis](#)



# KOM NAAR DE LANDELIJKE CONTACTDAG LYNCH-POLYPOSIS

Zaterdag 11 november 2023  
Hotel Theater Figi Zeist

N.B.: Nieuwe Locatie !



Contactdag Stichting Lynch Polyposis  
Zaterdag 11 november 2023,  
Hotel Figi, Het Rond 2, 3701 HS Zeist  
Aanvang: 11:45 uur (inloop vanaf 11:00 uur)

Iedereen met Lynch of Polyposis,  
of belangstelling hiervoor, is van harte welkom!

We hebben opnieuw een bijzonder programma samengesteld waarbij in ieder geval immunotherapie en het belang van de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) aan bod zullen komen. Daarnaast kunt u elkaar de hele dag door treffen en spreken in het **lotgenotencafé**.

Er zal ook een 'Instagram Foto Booth' zijn, om foto's voor social media te laten maken.

Uiteraard is er koffie, thee, frisdrank en een goede lunch.

**We sluiten de dag af met een informele borrel.**

Donateurs nemen gratis deel aan de dag (mits de donatie over 2023 is betaald) en kunnen één introducé gratis meenemen.

Bij meerdere introducés of indien u geen donateur bent, betaalt u € 12,50 per persoon.

De dag is ook via live-streaming te volgen.

**De definitieve uitnodiging met het volledige programma volgt eind september**