

Samenvatting

Moleculaire classificatie van familiere borstkanker

Borstkanker is nog steeds een van de belangrijkste oorzaken van een aan kanker gerelateerde dood ondanks significante verbetering op overlevingskansen de afgelopen 25 jaar. Ongeveer 1 op de 8 vrouwen ontwikkelt tijdens het leven borstkanker. In Nederland, wordt er jaarlijks bij ongeveer 14.000 vrouwen borstkanker vastgesteld. Zowel genetische als niet-genetische factoren spelen een rol bij het ontstaan van borstkanker. Tot de niet-genetische factoren behoren onder andere: leeftijd, body mass index (BMI) en alcohol-consumptie. Het voorkomen van borstkanker bij meerdere familieleden wijst op betrokkenheid van een mogelijke genetische component bij het ontstaan van borstkanker. Aan ongeveer 5 tot 10% van alle borstkankerpatiënten wordt een erfelijke component wordt toegeschreven.

Deze erfelijke component wordt veroorzaakt door een afwijking (mutatie) in het erfelijke materiaal (DNA). Voor een aantal genen (eiwitcoderende delen van het DNA) is betrokkenheid bij het ontstaan van borstkanker bekend. In ongeveer 10 tot 20% van de erfelijke borsttumoren wordt een mutatie in een van de hoogrisico genen *BRCA1* of *BRCA2* gevonden. Bij de meerderheid van erfelijke tumoren wordt echter geen mutatie in deze genen aangetoond. Buiten de hoogrisico genen wordt een deel van de genetische component van borstkanker toegeschreven aan een combinatie van mutaties in matigrisico en laagrisico genen. Van het matigrisico gen *CHEK2* is bekend dat een specifieke mutatie, *CHEK2*1100delC*, bij 1% van de algemene Nederlandse bevolking voorkomt. Bij families met meerdere gevallen van borstkanker wordt deze mutatie vaker gezien.

Een van de grootste uitdagingen in het onderzoek naar en de behandeling van borstkanker is het feit dat borstkanker niet één ziekte is, maar een verzameling van heterogene ziekten, ieder met verschillende biologische en klinische eigenschappen. Er is veel onderzoek gedaan naar de heterogeniteit onder borsttumoren met als doel klinisch relevante subgroepen te kunnen onderscheiden. Een belangrijk doel in de behandeling van borstkanker is dan ook om op basis van een gedetailleerd begrip van het ontstaan van borstkanker klinische beslissingen voor de patiënt op maat te kunnen snijden. Dit proefschrift beschrijft een gecombineerde aanpak van twee fundamentele concepten in het bestuderen van het ontstaan van borstkanker; de genetische predispositie voor borstkanker en de moleculaire classificatie van borstkanker.

In de hoofdstukken 2 en 3 van dit proefschrift wordt een gecombineerde genomische en genexpressie analyse van familiere *BRCA1*-gemuteerde en *CHEK2*-gemuteerde borsttumoren beschreven. De genomische analyse bepaalt of deze tumoren meer dan wel minder DNA kopieën bevatten dan de gebruikelijke 2 kopieën in het normale DNA. De genexpressie analyse bekijkt of bepaalde genen vaker of juist minder vaak worden vertaald in de tumorcellen om hun uiteindelijke functie te vervullen. De *BRCA1* en *CHEK2*-gemuteerde borsttumoren worden hiervoor vergeleken met familiere borsttumoren zonder aangetoonde *BRCA1* en *CHEK2* mutaties (zogenaamde BRCAX tumoren). Het idee hierachter is dat de *BRCA1/CHEK2*-gemuteerde tumoren wellicht specifieke veranderingen nodig hebben om uit te kunnen groeien tot tumoren. Als zulke veranderingen aangetoond kunnen worden, zouden ze wellicht kunnen bijdragen aan een beter begrip van ontstaan van deze tumoren en zouden ze mogelijk een rol in de kliniek kunnen spelen.

Tijdens deze analyses is gebleken dat veel borsttumoren grote aantallen aan het immuunsysteem gerelateerde cellen bevatten. Deze cellen hebben een genomisch DNA profiel van normale cellen, en brengen heel specifieke genen tot expressie. Het is dan ook gebleken dat de aanwezigheid van deze immuun-cellen een zeer nadelig effect hebben op het in het kaart brengen van genomische en genexpressie afwijkingen van tumorcellen. Daarom hebben we een op genexpressie gebaseerde methode ontwikkeld om de tumoren met veel dan wel weinig van deze immuun-cellen te scheiden. Verder hebben we de analyses van de *BRCA1* en *CHEK2*-gemuteerde tumoren uitgevoerd in de specifieke borsttumor subtypen waarin ze hoofdzakelijk voorkomen.

Voor de *BRCA1*-gemuteerde tumoren hebben we een aantal *BRCA1*-geassocieerde genomische afwijkingen kunnen vinden. Met behulp van deze afwijkingen kunnen we *BRCA1*-gemuteerde tumoren onderscheiden van niet *BRCA1*-gemuteerde tumoren. Bij de *CHEK2*-gemuteerde tumoren is een enkele niet frequent voorkomende genomische afwijking gevonden. Dit verschil in voorkomen van specifieke genomische afwijkingen tussen *BRCA1* en *CHEK2*-gemuteerde tumoren kan wellicht worden verklaard door het feit dat tumoren met een gemuteerd essentieel gen, zoals *BRCA1*, bepaalde overlevingsfactoren nodig hebben om te kunnen groeien. Zulke factoren zijn wellicht niet nodig voor borsttumoren met een defect in een niet essentieel gen zoals *CHEK2*.

Naar aanleiding van deze bevindingen hebben we een aantal *BRCA1*-gemuteerde borsttumoren met grote aantallen immuun cellen uitgezocht. Bij deze tumoren hebben we de tumor cellen en de immuun

cellen weten te scheiden. De genomische profielen van beide cel-fracties toonden grote verschillen. Het genomische profiel van de tumorcelfractie toonde eveneens afwijkingen die niet te vinden waren in ongescheiden tumor/immuun cellen van dezelfde borsttumor.

In hoofdstuk 4 gebruiken we de ontwikkelde genexpressie methode om te bepalen of aanwezigheid van immuun cellen in de tumor invloed heeft op de overleving van de patiënt. Uit de analyses is gebleken dat de aanwezigheid van grote aantallen immuun cellen gunstig is voor overleving van de patiënt, en dat dit vooral voor een bepaald subtype borsttumoren geldt, namelijk HER2+ borsttumoren.

Tijdens de analyses van de *BRCA1*-gemuteerde tumoren werd een klein groepje BRCAX tumoren opgemerkt met een in zekere mate genomisch homogeen profiel. Deze tumoren deelden een aantal karakteristieke genomische afwijkingen. Van deze tumoren is het complete eiwitcoderende DNA bepaald en onderzocht op mogelijke bij borstkanker betrokken genmutaties. Bij 1 patiënt hebben we een niet eerder beschreven schadelijke mutatie gevonden in het bekende bij kanker betrokken gen *RAD51C*.