



Leids Universitair  
Medisch Centrum

# De rol van genomics in oncologie research

Kees Tensen  
Afd Huidziekten LUMC  
LEIDEN



Kees Tensen

Moleculair bioloog.

Gepromoveerd in Nijmegen, post-doc in VU Amsterdam (2x) en Utrecht  
Brighton, Hamburg, Murcia

Hoofd onderzoekslaboratorium afd. Huidziekten LUMC sinds 2000

Vanaf 2013 ook Opleidingsdirecteur Bachelor Biomedische wetenschappen UL

Geen 'disclosures'

Antwoord op de volgende vragen:

Wat is kanker en hoe ontstaat het?

Wat is genomics?

Hoe draagt genomics bij aan het verbeteren van diagnose en behandeling van kanker?

Welke nieuwe ontwikkelingen kunnen we verwachten in de komende jaren?

# Hoe ontstaat kanker? Abnormale chromosomen?

In 1902 postuleerde Boveri:



Theodor Boveri  
(1852-1915)

Kanker is cellulair probleem

Kanker ontstaat uit een cel (klonale evolutie)

Deze cel bevat een abnormaal chromosoom complex

Dit complex wordt na deling doorgegeven aan dochter cellen

## Hoe ontstaat kanker? Door een virus?

1908: Ellerman en Bang isoleerden m.b.v. filtratie een partikel dat leukemie van kip op kip over kan brengen

1911: Peyton Rous deed hetzelfde voor een solide tumor > Rous sarcoma virus



Peyton Rous  
(1879-1970)

Hij kreeg voor dit werk in 1966 de Nobelprijs

2023: 15% van alle kankers zijn virus geassocieerd

- Baarmoederhalskanker (HPV)
- Hepatocellulaire carcinomen (HBV and HCV)

# Hoe ontstaat kanker? Door exogene factoren?

Eind 18e eeuw werd al gesuggereerd dat er een verband is tussen roet en teelbalkanker (veelvuldig gezien bij schoonsteenvegers)



In jaren 50 eerste case control studie die verband aantoonde tussen roken en longkanker en in 1964 definitief bewezen.

Nu weten we dat sigarettenrook tenminste 70 carcinogene componenten bevat en dat 90 % van alle longkanker doden geassocieerd is met roken

Roken draagt ook bij aan ontstaan van lever-, darm-, maar ook huidkanker

## Hoe ontstaat kanker? Door erfelijke factoren?

Borstkanker komt veel vaker voor in bepaalde families (Broca, 1866)

Vrouwen hebben hogere kans op borstkanker als moeder overleden is aan borstkanker (Lane-Clayton, 1926)

Bij ongeveer 5-10 % van alle mensen met kanker is een erfelijke aanleg de belangrijkste oorzaak van de ziekte.

Aangetoond voor o.a. alvleesklier, eierstok, dikke darm, maag, schildklier, prostaat, retinoblastoom, nier

# Kanker is een genetische ziekte



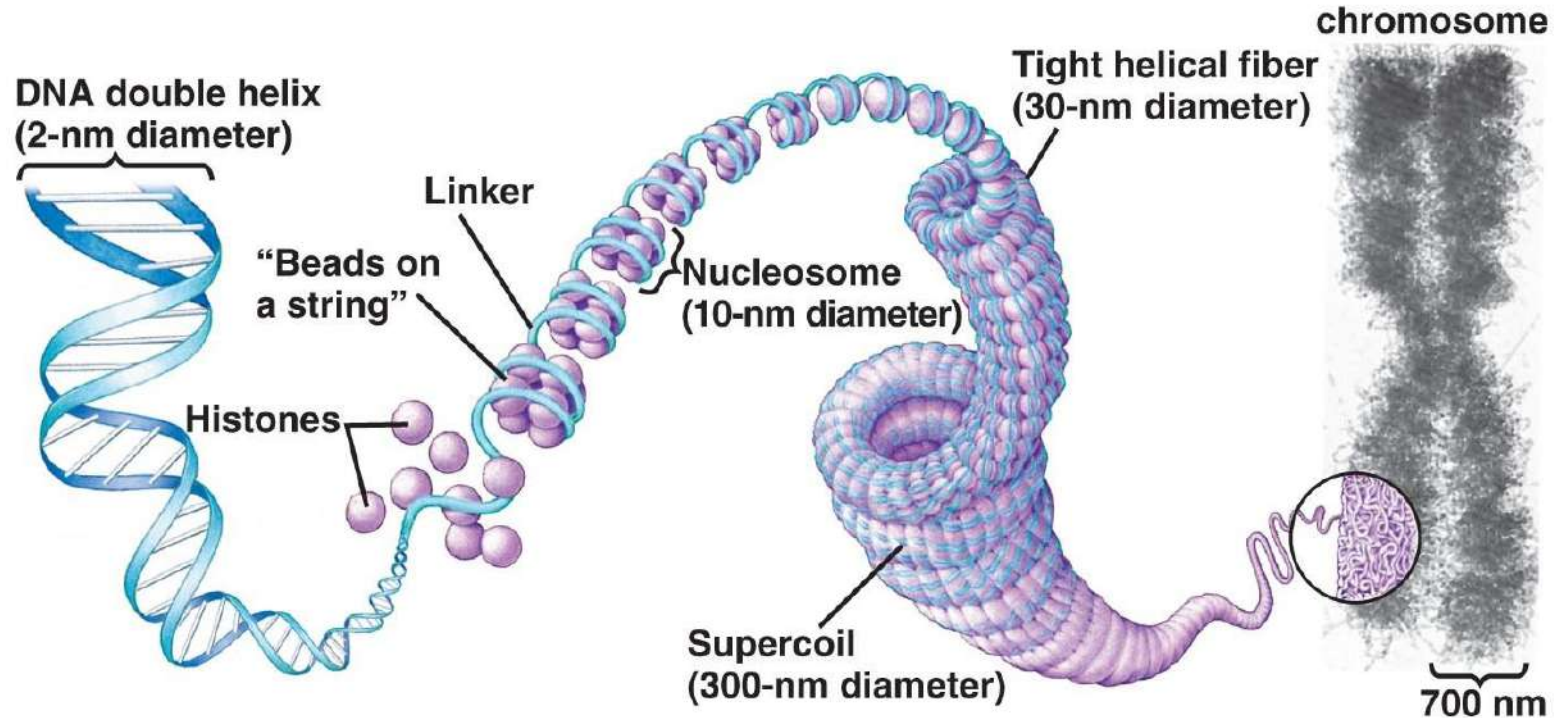
Kanker is een genetische ziekte:

Kiembaan en/of somatisch DNA

Genomics is de wetenschap van het verkrijgen, begrijpen, interpreteren en benutten van DNA kennis



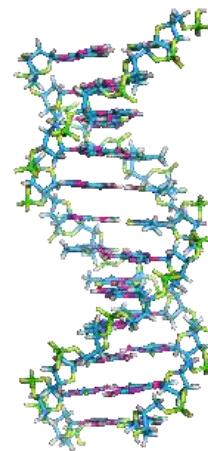
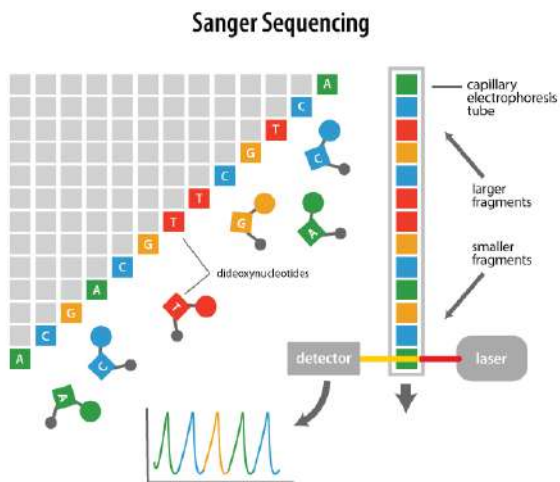
# DNA bevat de erfelijke informatie



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

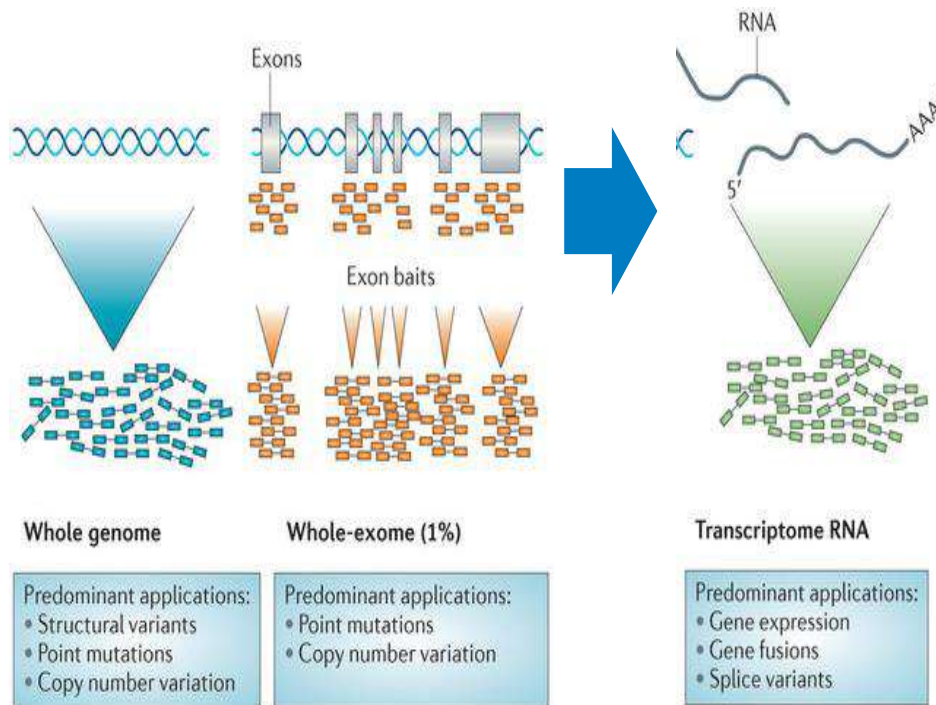
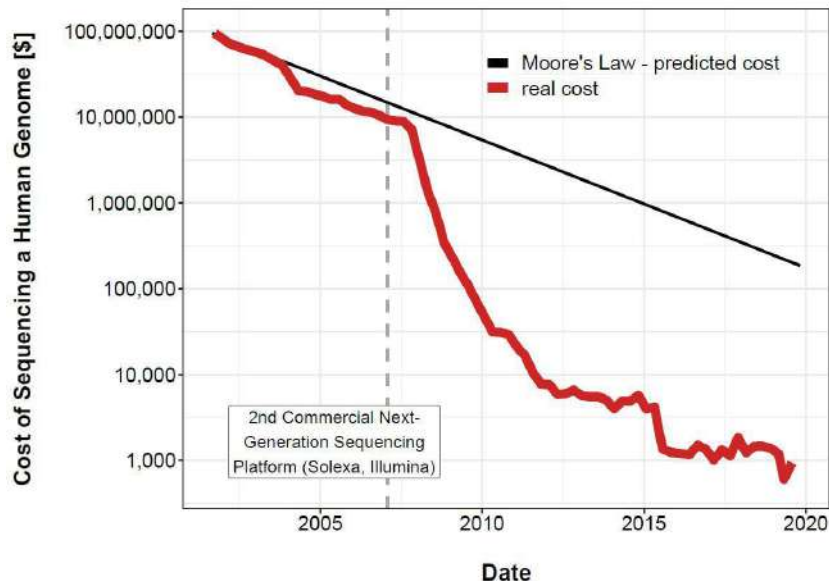
# DNA volgorde kan bepaald worden!

1977 Fred Sanger (enzymatisch) en Maxim and Gilbert (chemisch)  
 Stretches van 10-tallen basen en later 100-en basen (Sanger methode)  
 In de jaren 90 vorige eeuw automatisering



# DNA volgorde kan grootschalig bepaald worden!

## Next generation sequencing



# Informatie moet geprocessed en beschermd worden



Bio-informatica is belangrijk en voortdurend in ontwikkeling

Datacenters en computercapaciteit:

TCGA: 20.000 kanker en matched normal samples (33 types van kanker)

100.000 mensen in UK Genome project (2018) > 5.000.000 (eind 2023)

Frans initiatief > 235.000 personen per jaar tussen 2020-2025

Duitsland gedecentraliseerd, integratie van data op nationaal niveau. Stricte scheiding tussen onderzoek en kliniek

Ethische aspecten: Informatie verstrekken aan donors? Aan hun verwanten?

Overleden en wilsonbekwame personen? Kinderen? Rol bedrijfsleven?

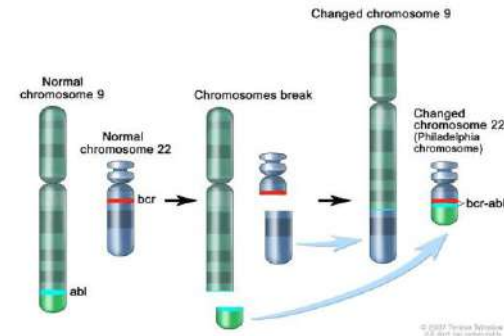
- Moleculaire diagnose en prognose
- Precision medicine
- Ziekte monitoring (Minimal Residual disease (MRD))
- Biologische aspecten:
  - Exogene factoren?
  - Welke genen zijn betrokken bij tumorgroei, metastases en resistentie?
  - Verschillen in agressiviteit van tumoren?

# Chromosomale afwijkingen en kanker

Abnormale chromosomen: Genetische verandering in een cel geeft groeivoordeel en leidt tot tumor (chronische myeloïde leukemie)



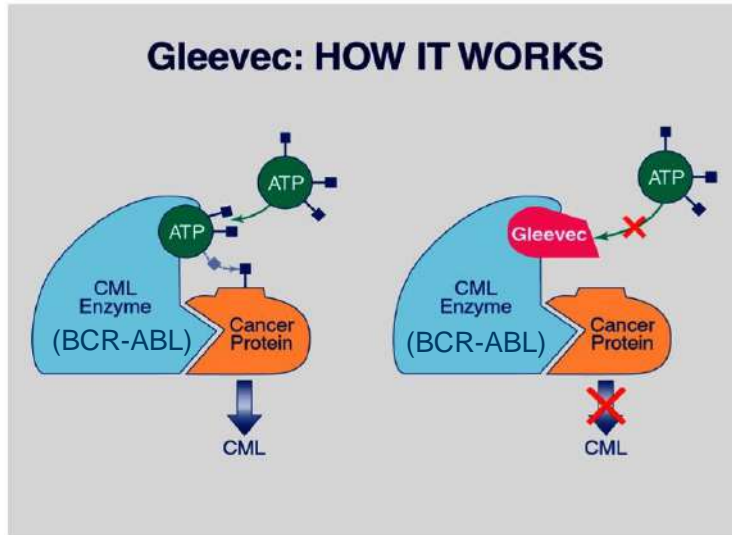
Nowell en  
Hungerford, 1960



Translocatie waarbij BCR en ABL betrokken zijn. Dit fusie product codeert voor een abnormale kinase dat celdeling stimuleert.

# Chromosomale afwijkingen en kanker: Precision medicine

Mei 2001

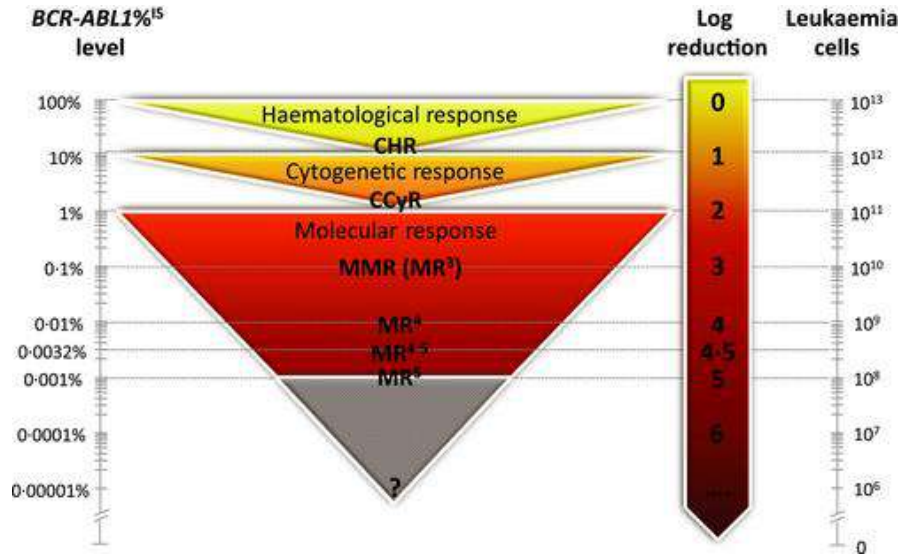


Gleevec (Imatinib) blokkeert BCR-ABL activiteit (Goodman et al., 2013)



CML is nu een chronische ziekte, maar aantal patiënten is sterk toegenomen

# Chromosomale afwijkingen en kanker: MRD



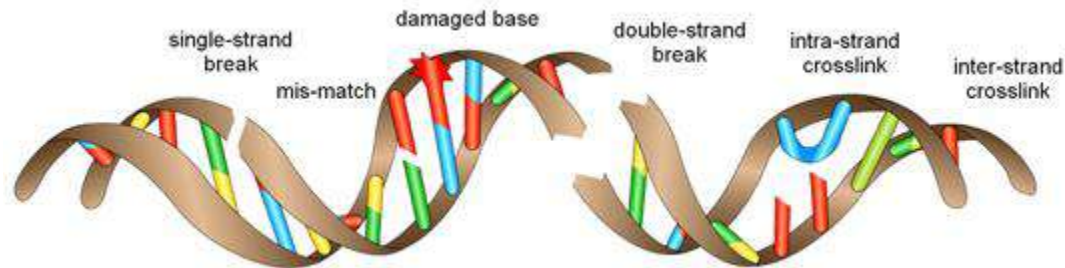
Gleevec resistentie door mutaties in BCR-ABL  
Te bepalen met NGS

2e,3e,4e generatie remmers ontwikkeld

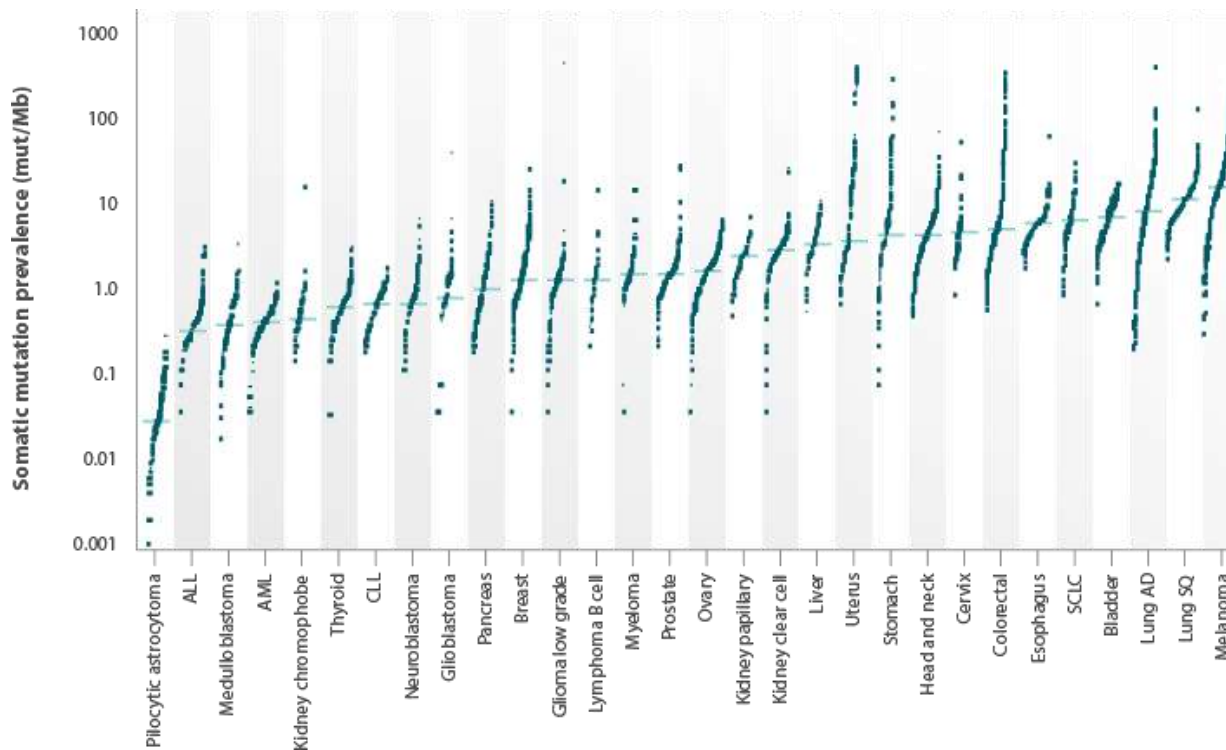
BCR-ABL detectie met Q-PCR is 1000 x gevoeliger dan cytogenetische analyse



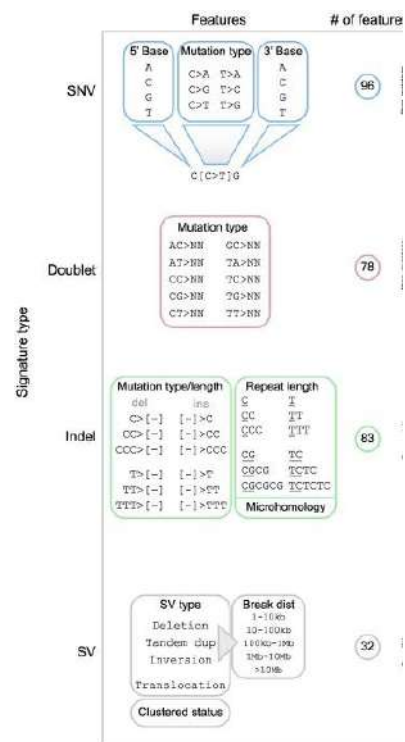
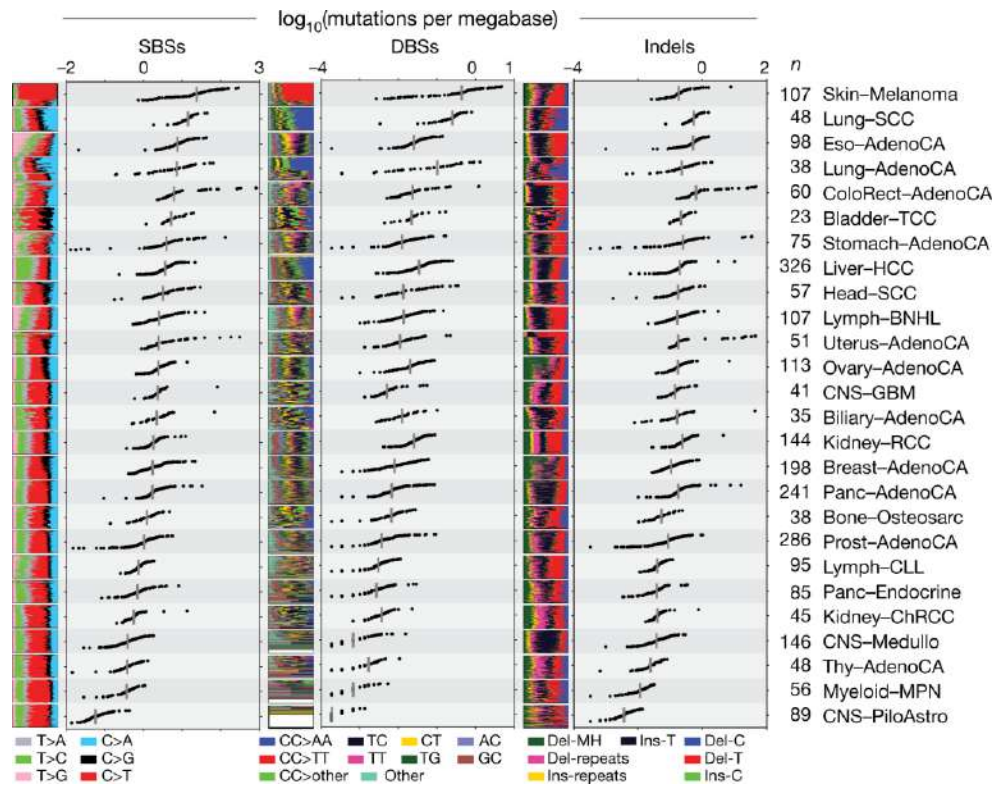
Carcinogene stoffen binden aan DNA >  
DNA schade en mutaties



# “Mutation burden” in verschillende kankertypes

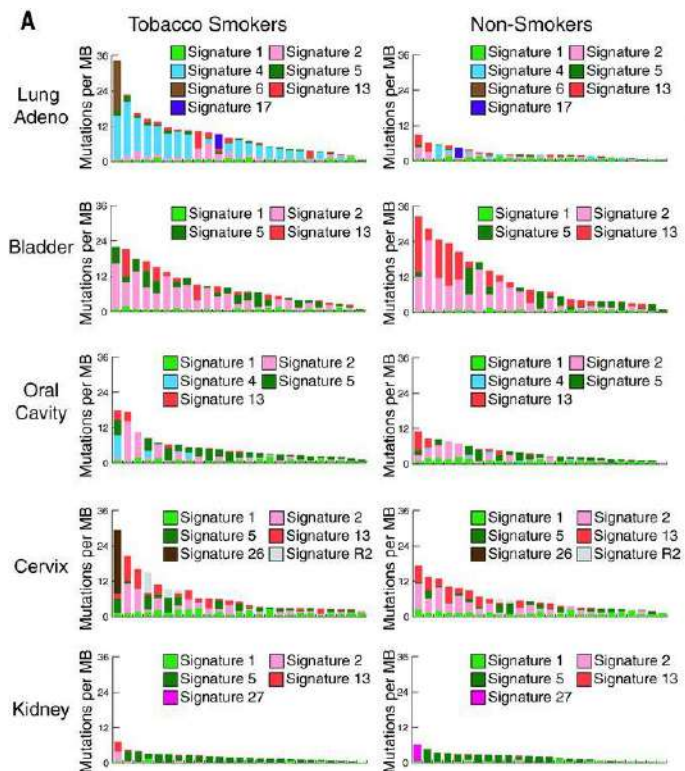


# DNA-schade signatures (DNA-scars)



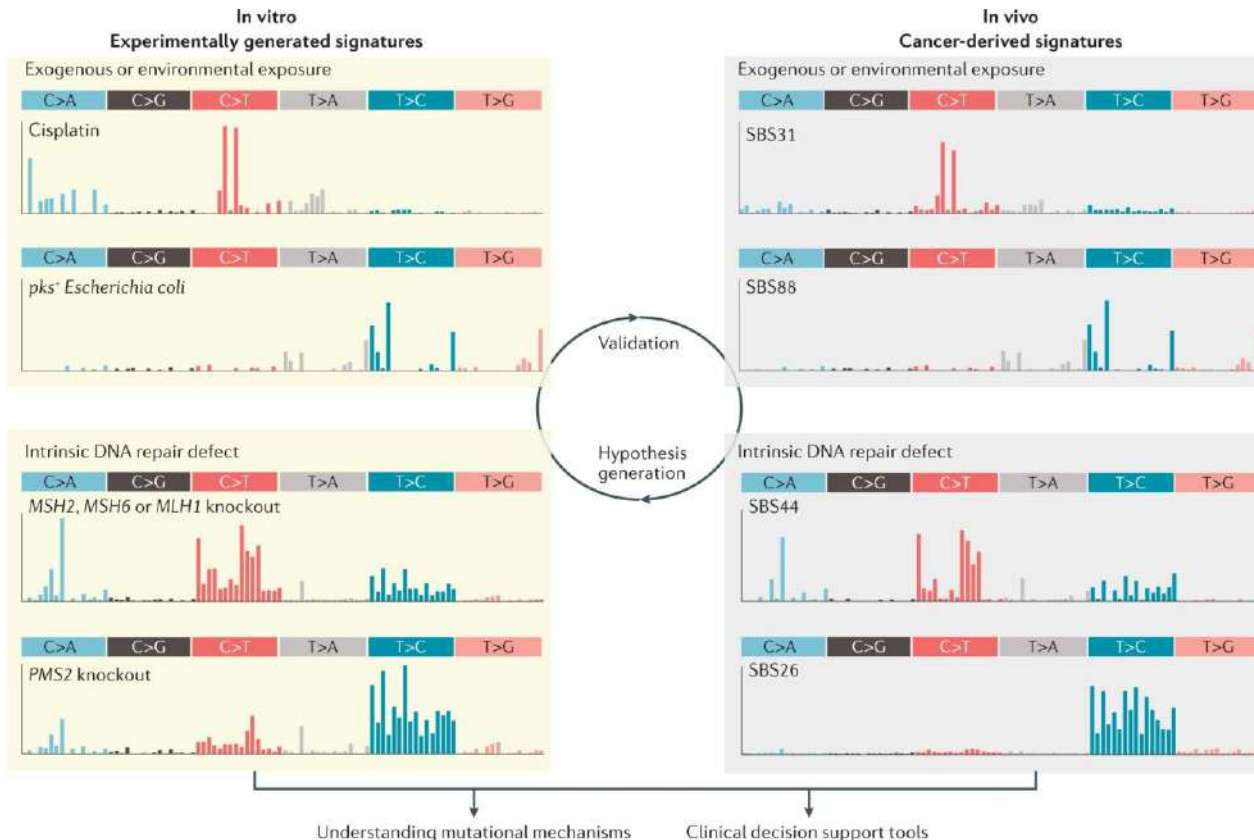
Brady et al., TIG 2022

# DNA-schade signatures (DNA-scars)



Alexandrov et al. Science 2016

# DNA-schade signatures (DNA-scars)



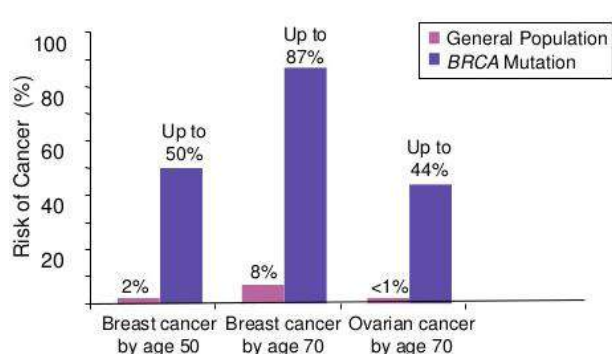
# Hoe ontstaat kanker? Door erfelijke factoren?

Borstkanker komt veel vaker voor in bepaalde families (Broca, 1866)

Vrouwen hebben hogere kans op borstkanker als moeder overleden is aan borstkanker (Lane-Clayton, 1926)

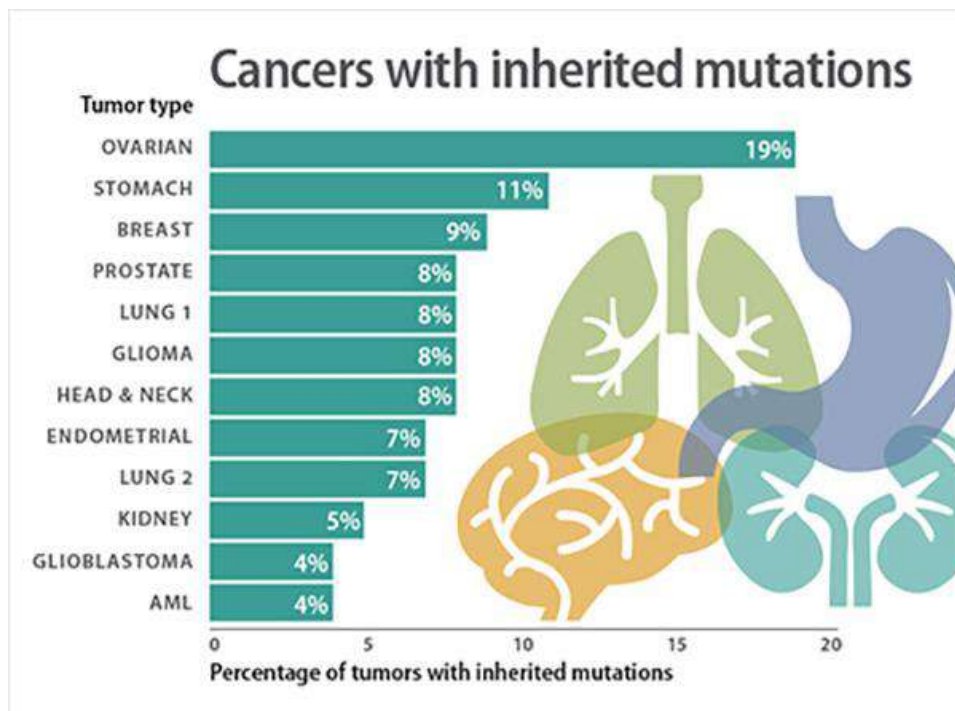
In 1990 gelinked aan een regio op chr. 17 (17q21; gen naam BRCA1)

In 1994 BRCA1 gesequenced.



5-10% van alle borstkankers is erfelijk bepaald  
Naast BRCA1 ook BRCA2, maar niet de enige genen!

# Hoe ontstaat kanker? Door erfelijke factoren?



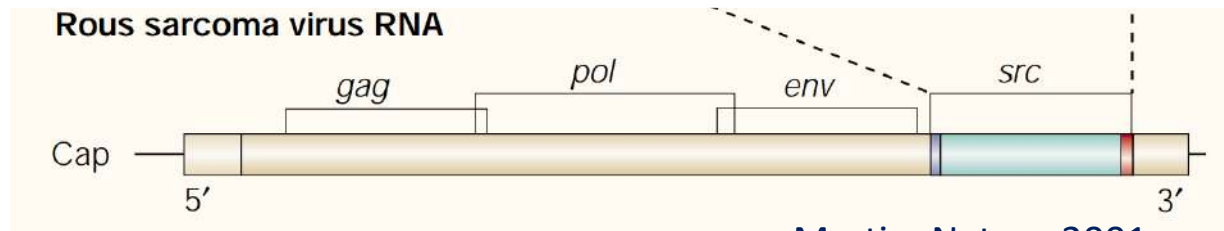
# Virussen en kanker

## Varmus en Bishop 1977

Andere oncogene virussen:  
Fes, Jun, Sis, Myb,  
Rel, Abl, ErbA, ErbB  
K-Ras, H-Ras  
En meer.....

V=virale en  
C=cellulaire variant

Ook virussen die  
interfereren met  
apoptosis (HPV)



Martin, Nature 2001



Oncogenen:

–gen dat indien gemuteerd of ongewoon hoog tot expressie komt bijdraagt aan de omzetting van een normale cel in een kanker cel

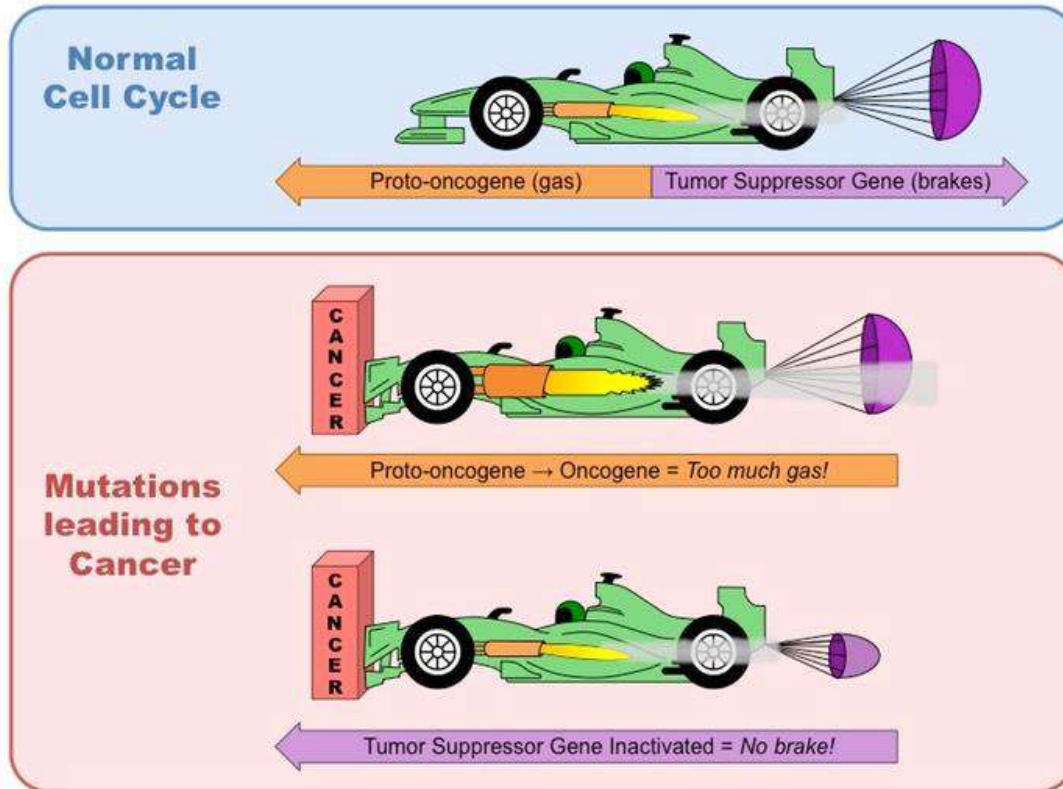
Proto-oncogenen:

– de cellulaire equivalent die bijdraagt aan normale groei en deling van cellen.

Tumorsuppressor genen:

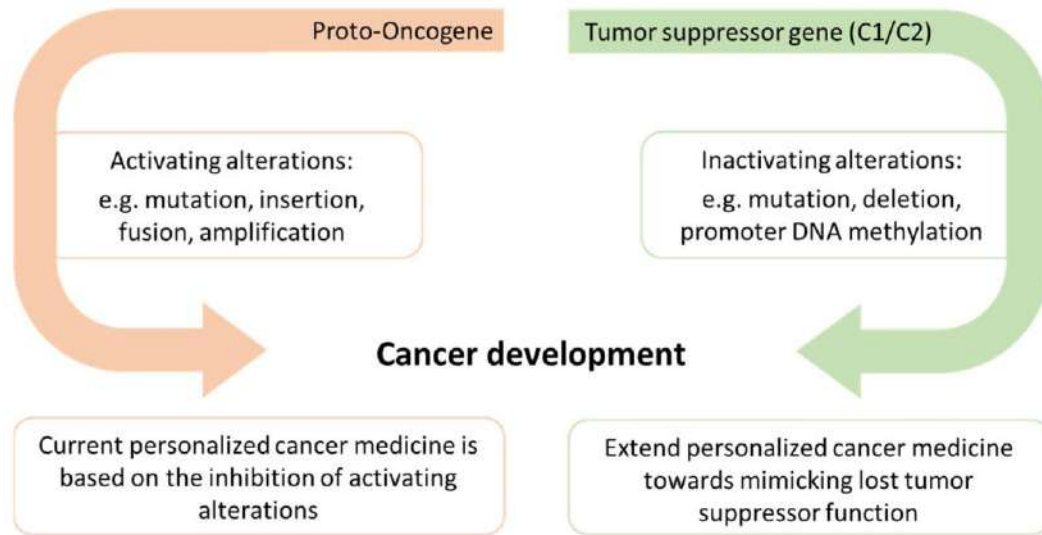
Onderdrukt ontstaan van kanker. Bijv. remmen van groei/differentiatie, bevorderen van DNA reparatie, apoptose (geïnduceerde celdood)

# (Proto)oncogenen en tumorsuppressor genen

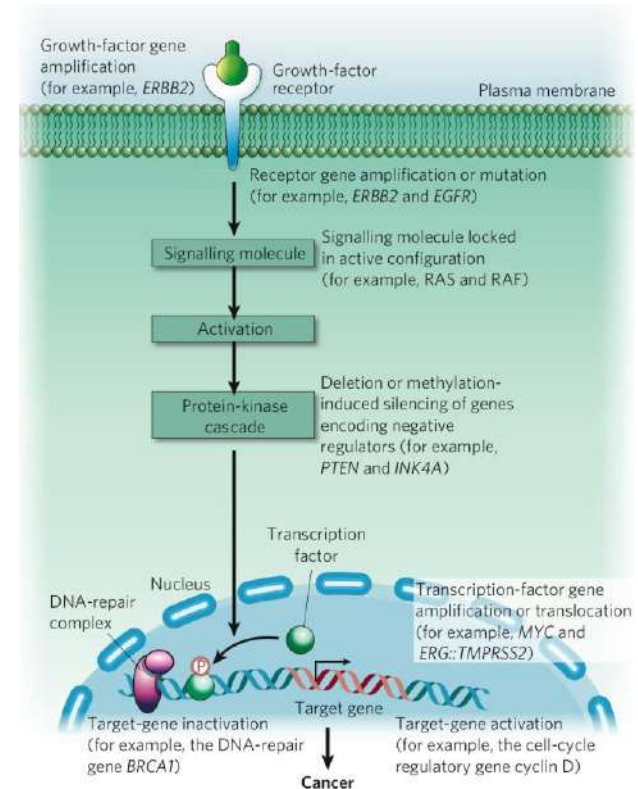


BioNinja

# Onco-en tumorsuppressor genen in signaaloverdracht



Dahl et al., Cancers 2022



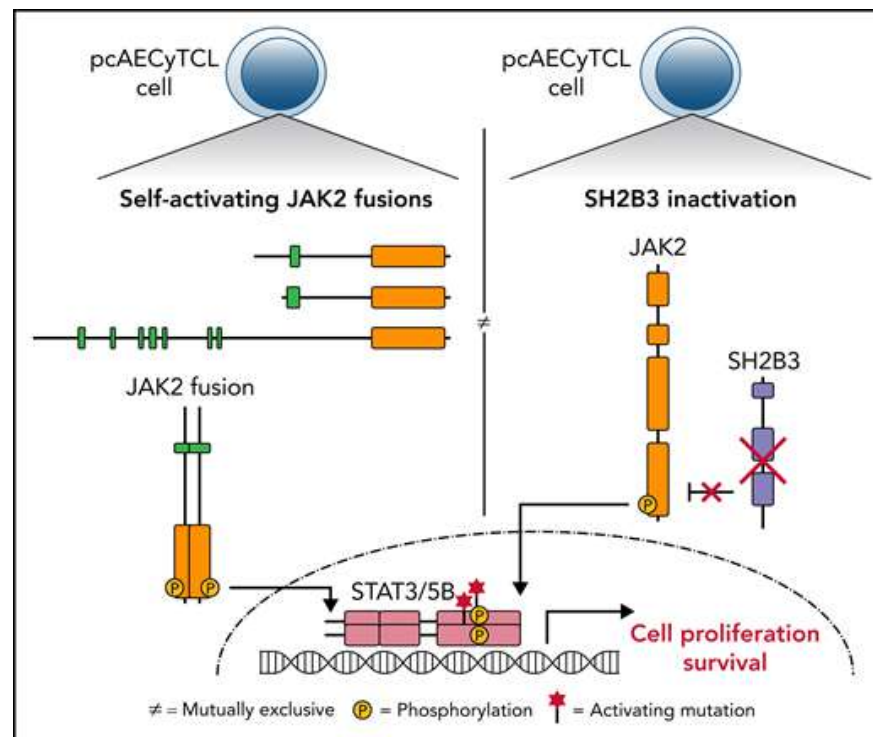
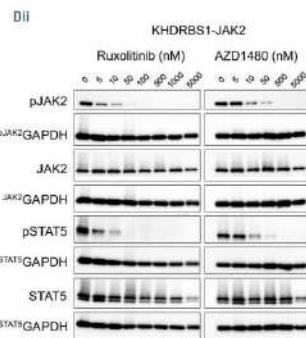
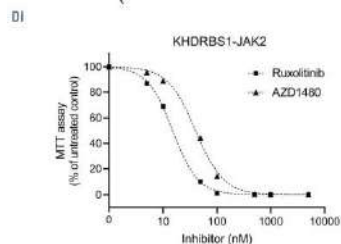
# Combinatie van translocaties, deleties en mutaties in pcAECyTCL

Bijzonder aggressief cutaan T-cel lymfoom (CD8+)

Analyse mbv whole genome en transcriptoom (12 pts)

Targeted sequencing

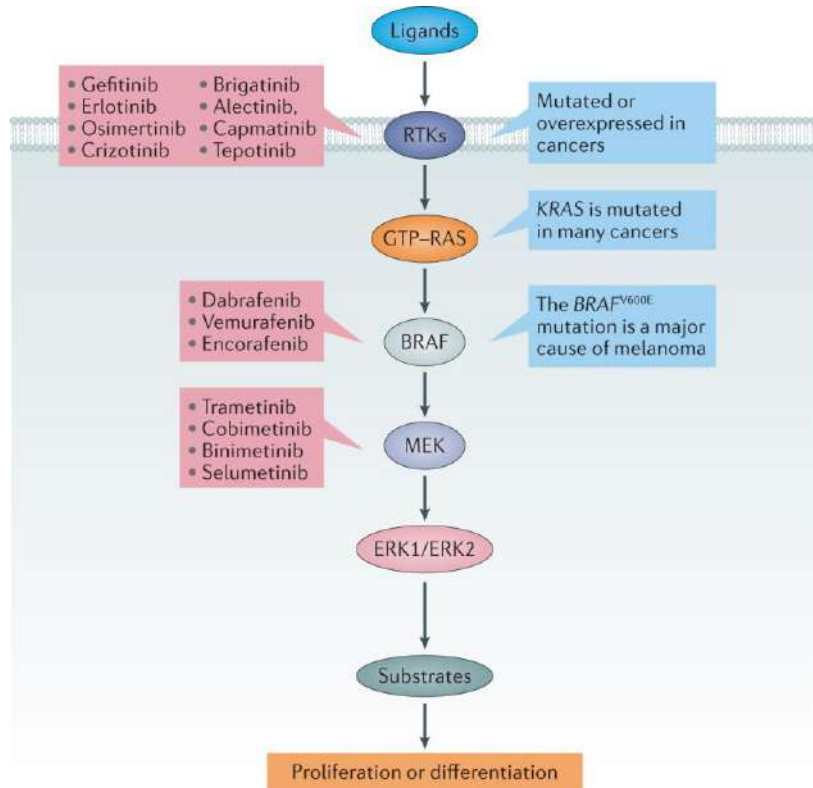
Immunohistochemie en functionele studies



Bastidas Torres et al., Hematologica, 2021

Tensen et al., Blood, 2022

# Medicijnen gericht op (mutaties in) oncogenen betrokken bij signaaloverdracht



Gleevec (Imatinib) eerste medicijn in 2001

In 2021 76 goedgekeurd door FDA voor behandeling van kanker.

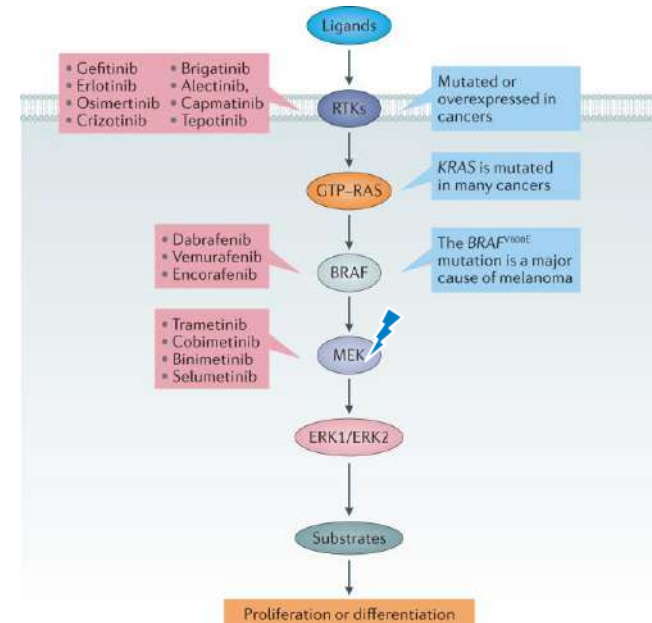
# Vemurafinib resistentie bij behandeling melanoom



Week 15 na start  
behandeling

Wagle et al., JCO 2011

## NGS analyse van tumoren



Combinatie therapie:  
vemurafenib/cobimetinib

# Medicijnen gericht op (mutaties in) oncogenen bij dieren?

**TABLE 1** Currently Available Veterinary Oncology Therapeutics  
Approved or Licensed in the United States

TRADE NAME	COMPOUND NAME	MANUFACTURER	INDICATION	REGULATORY STATUS
Immunocidin <sup>a</sup>	Mycobacterium cell wall fraction	NovaVive	Mammary tumors	USDA licensed
Laverdia-CA1	Verdinexor	Anivive/Dechra	Lymphoma	FDA conditional approval (2021)
Oncept <sup>b</sup>	Canine melanoma vaccine, DNA	Merial/Boehringer Ingelheim	Melanoma	USDA licensed (2010)
Palladia	Toceranib phosphate	Zoetis	Mast cell tumor	FDA approved (2009)
Stelfonta	Tigilanol tiglate	QBiotics/Virbac	Mast cell tumor	FDA approved (2020)
Tanovea	Rabacfosadine	VetDC/Elanco	Lymphoma	FDA approved (2021)

<sup>a</sup>Published data on this therapeutic are limited at this time.

<sup>b</sup>Currently only available to specialists.

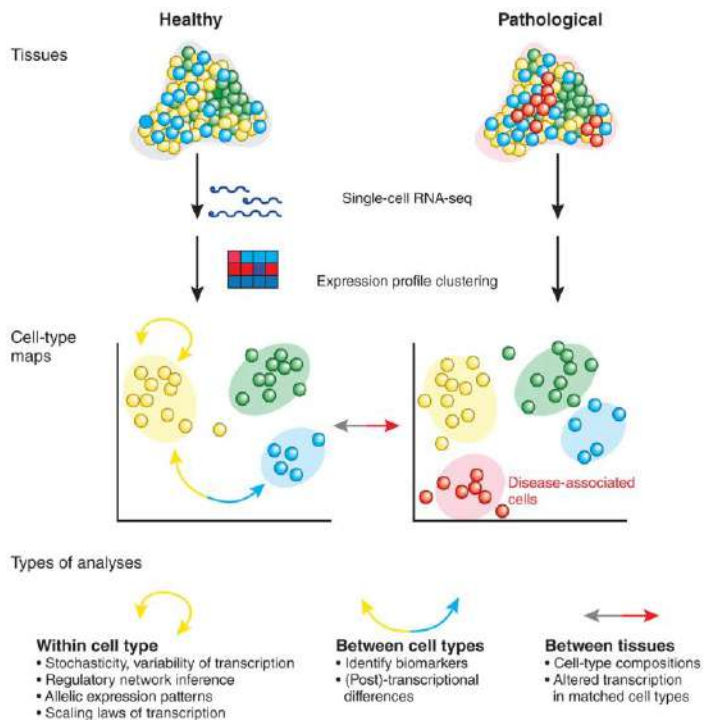
FDA=Food and Drug Administration, USDA=United States Department of Agriculture

2022

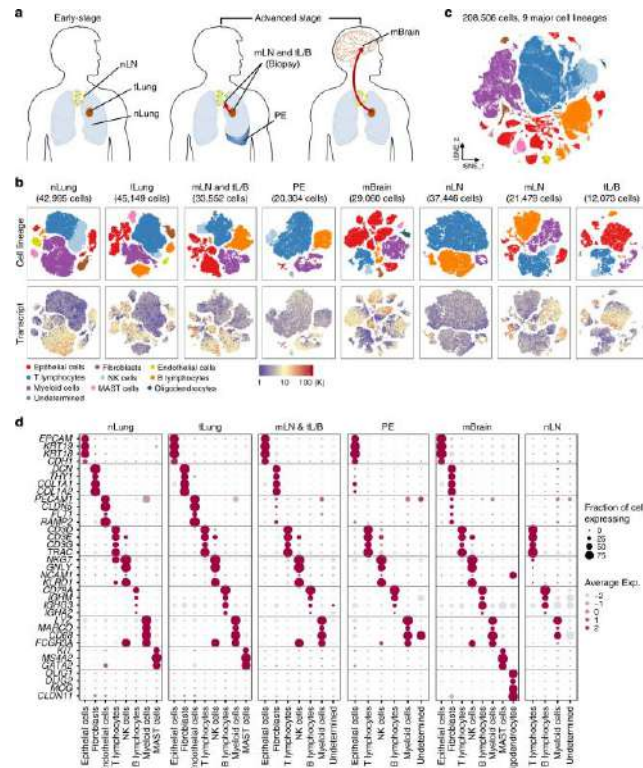
Toceranib: Algemene VEGFR en PDGFR blocker

In Europa: Masitinib (c-Kit blocker)

# Nieuwe ontwikkelingen in oncologie: Single cell sequencing



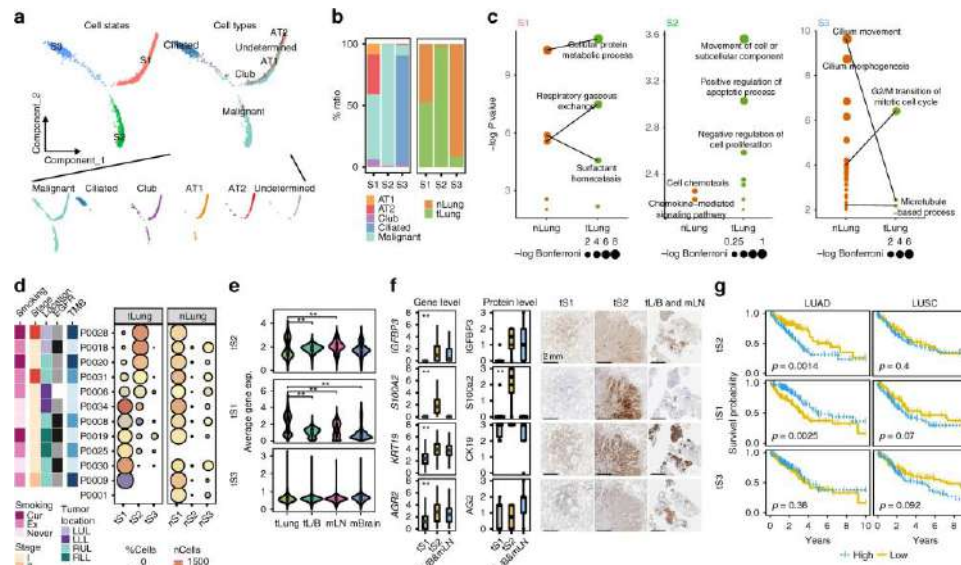
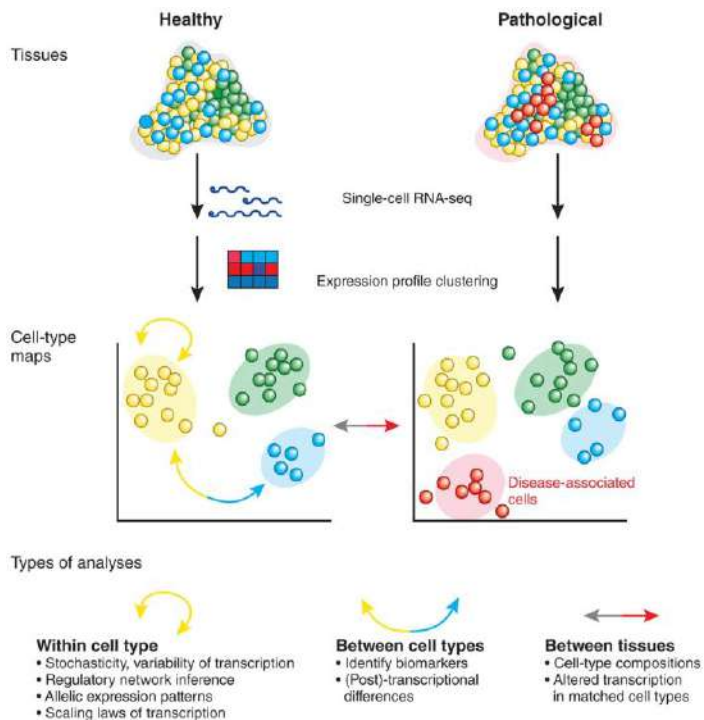
Sandberg. Nature Methods 2013



Kim et al. Nature Communications 2020



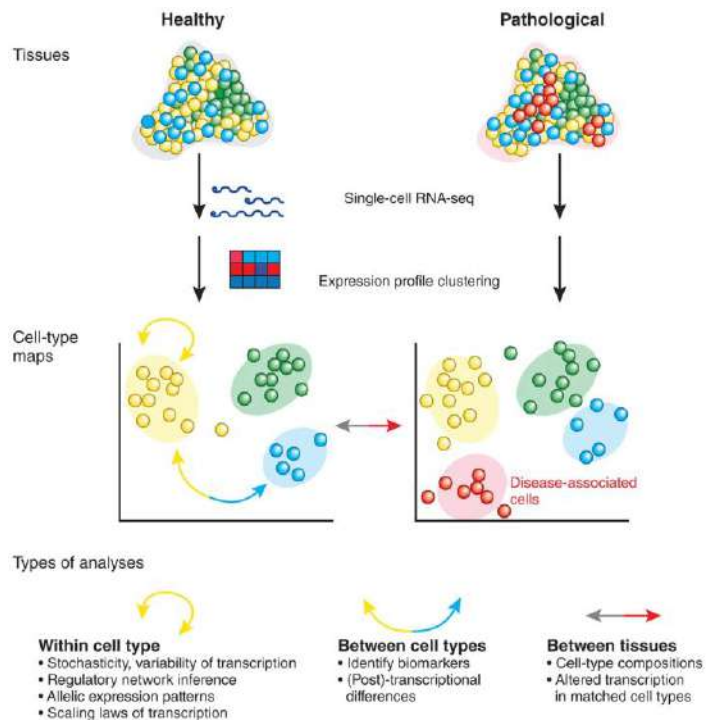
# Nieuwe ontwikkelingen in oncologie: Single cell sequencing



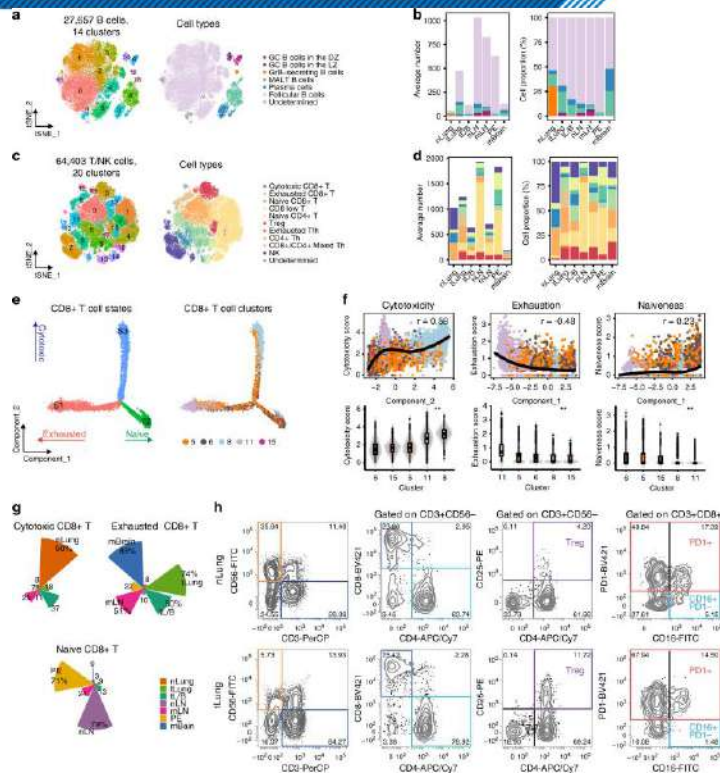
## Kanker cel mRNA signatures en relatie met overleving

Sandberg. Nature Methods 2013

# Nieuwe ontwikkelingen in oncologie: Single cell sequencing



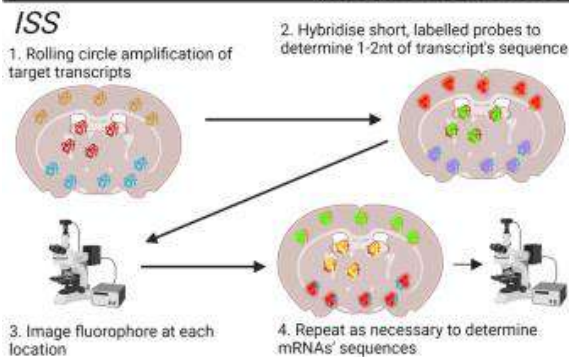
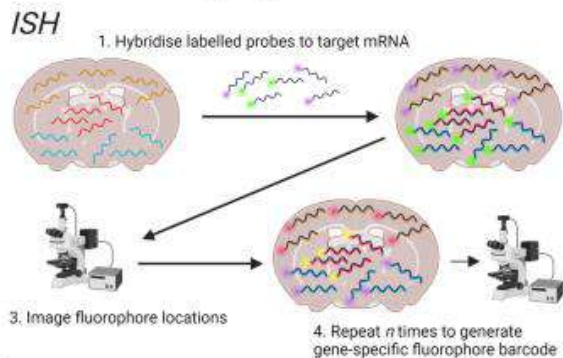
Sandberg. Nature Methods 2013



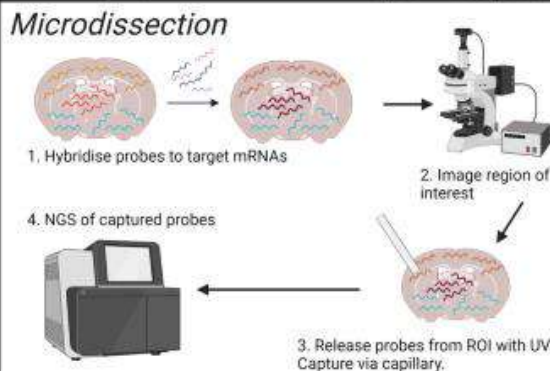
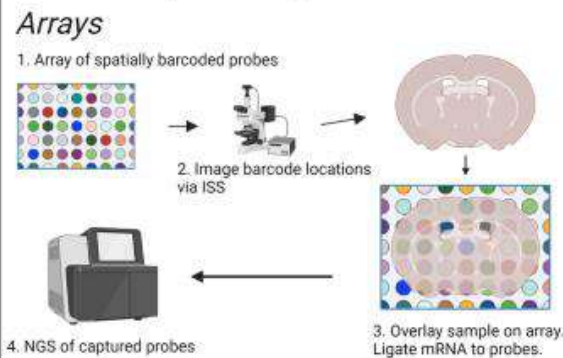
B cel- en T/NK cel-mediated immuun reacties tijdens  
progressie van longkanker

# Nieuwe ontwikkelingen in oncologie: Spatial transcriptomics

## Imaging methods



## Sequencing methods



# Nieuwe ontwikkelingen in oncologie: Cel vrij DNA en 'liquid biopsies'

## Liquid Biopsy Discordance: Biological or Technical Limitation?

**Advantages**

- Noninvasive
- Early detection
- High throughput
- Personalized therapy

**Challenges**

- Tumor heterogeneity
- Complex variants
- Low tumor DNA shed
- Lab-specific bias

NGS\*  
\*Next-generation sequencing

## Source of discordance: Plasma assay vs orthogonal tissue analysis

PPV\* range of plasma vs tissue: **36% to 80%**

\*Positive predictive value

**False positive**  
Lab-specific biases

**False negative**  
Technical differences

**Commercial plasma tests reveal that technical factors may be a major source of discordance**

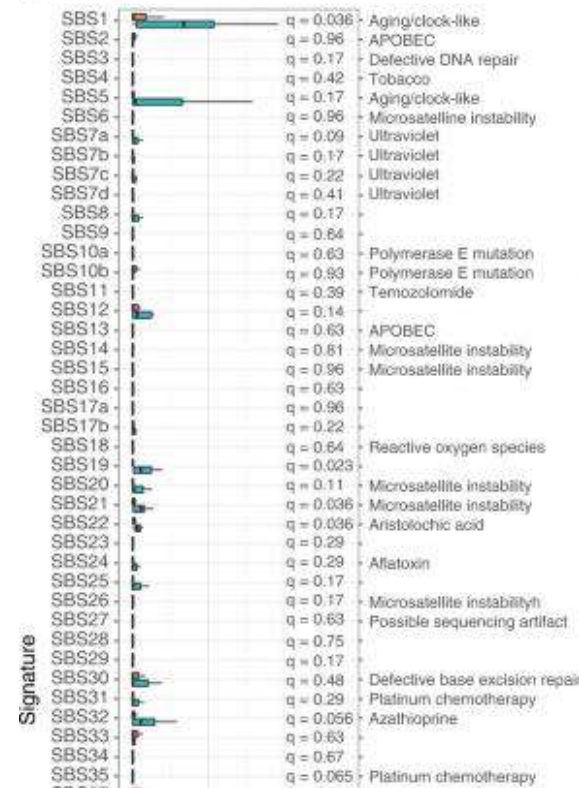
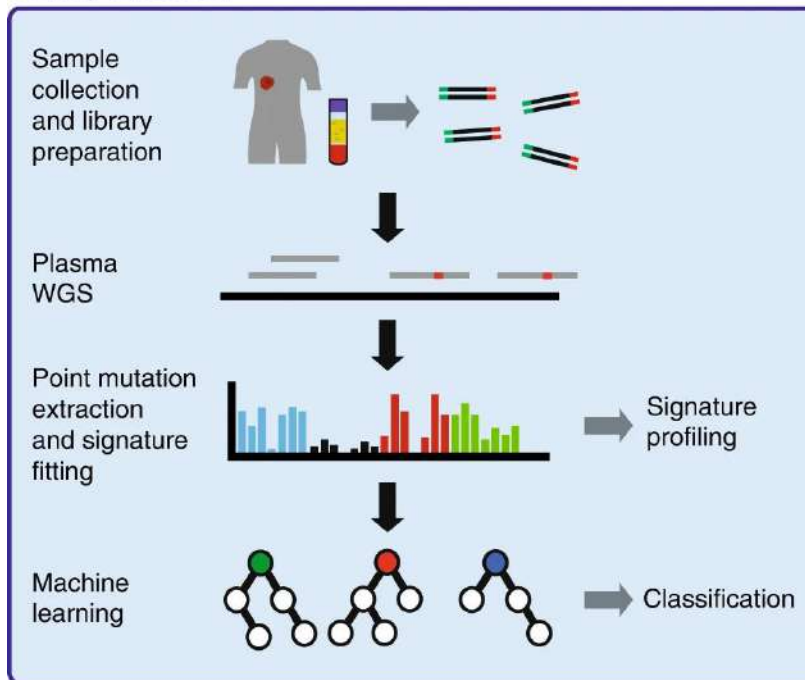
Does Testing Error Underlie Liquid Biopsy Discordance?  
DOI: 10.1200/PO.18.00408

JCO\* Precision Oncology  
An American Society of Clinical Oncology Journal

# Nieuwe ontwikkelingen in oncologie: Combinatie van cel vrij DNA en DNA-signatures

## Darmkanker patienten (en gezonde controles)

### Pointy overview



Wan et al., Nature 2022

Sequentie technologie zal verder verbeteren:

Meer basen, minder geld, nauwkeuriger en sneller (b.v. Nanopore™ )

Bio-informatica zal verbeteren:

Referentiegenomen compleet, mapping nauwkeuriger en sneller

Diagnostiek:

Screening gevoeliger (DD-PCR), In situ technologie (spatial transcr.), AI

Research:

Meer inzicht in tumor heterogeniteit en evolutie

Meer en betaalbare functionele tests om:

- drivers, passengers te onderscheiden
- aangrijpingspunten voor therapie te identificeren



Leids Universitair  
Medisch Centrum

**Dank voor de aandacht**

Vragen?



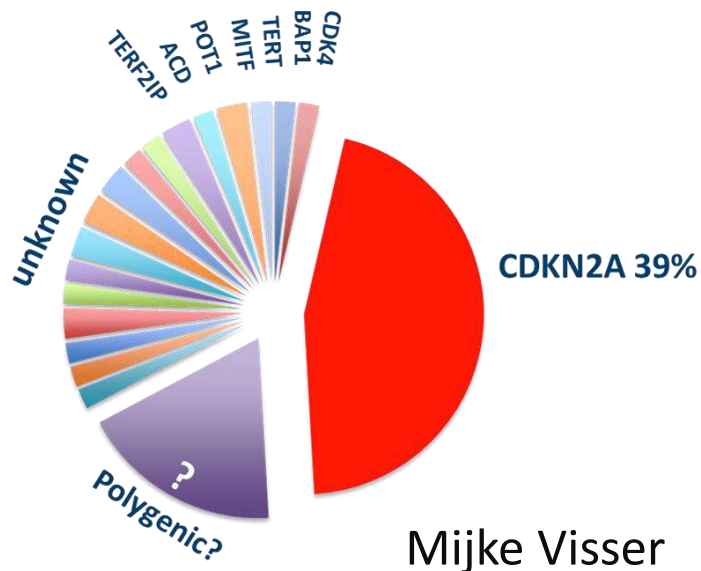
# Erfelijke huidkankers

## Xeroderma pigmentosum

Betreft mutatie in DNA repair gen (Meestal [XPC](#), [ERCC2](#), of [POLH](#))

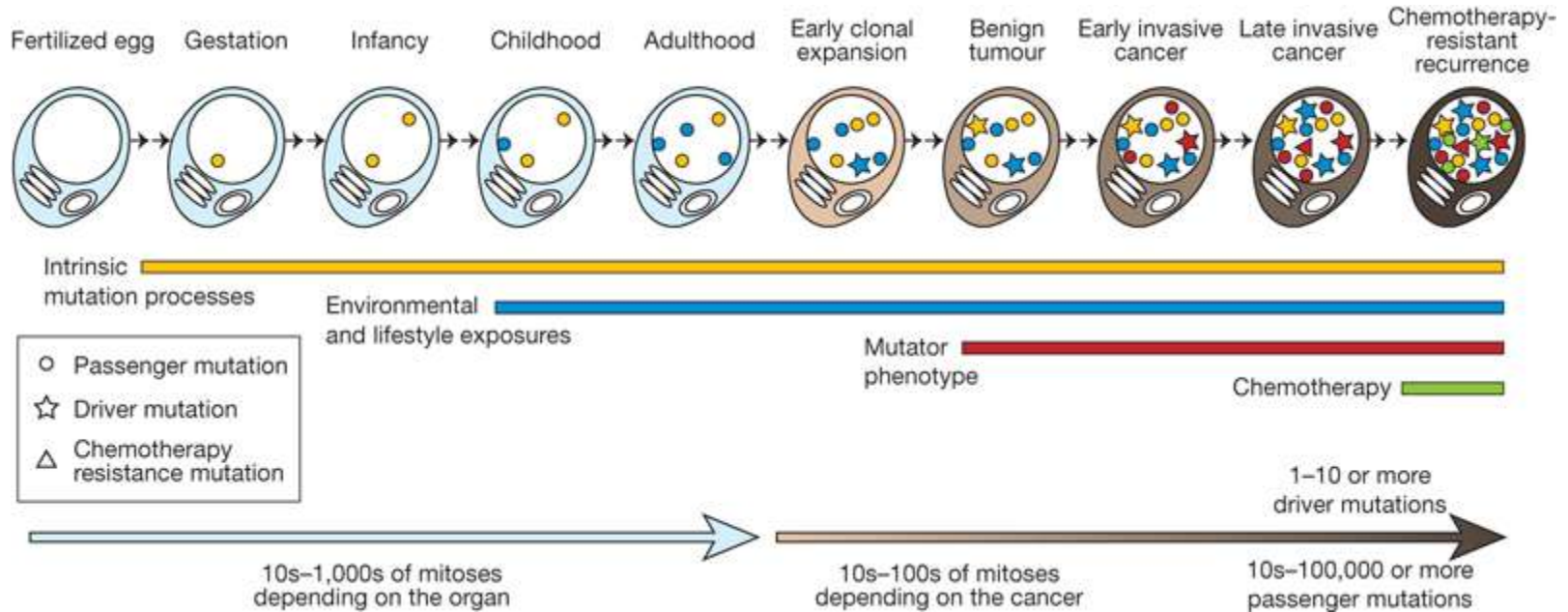
## Familial melanoom:

CDKN2A meest voorkomend





# Drivers en passengers



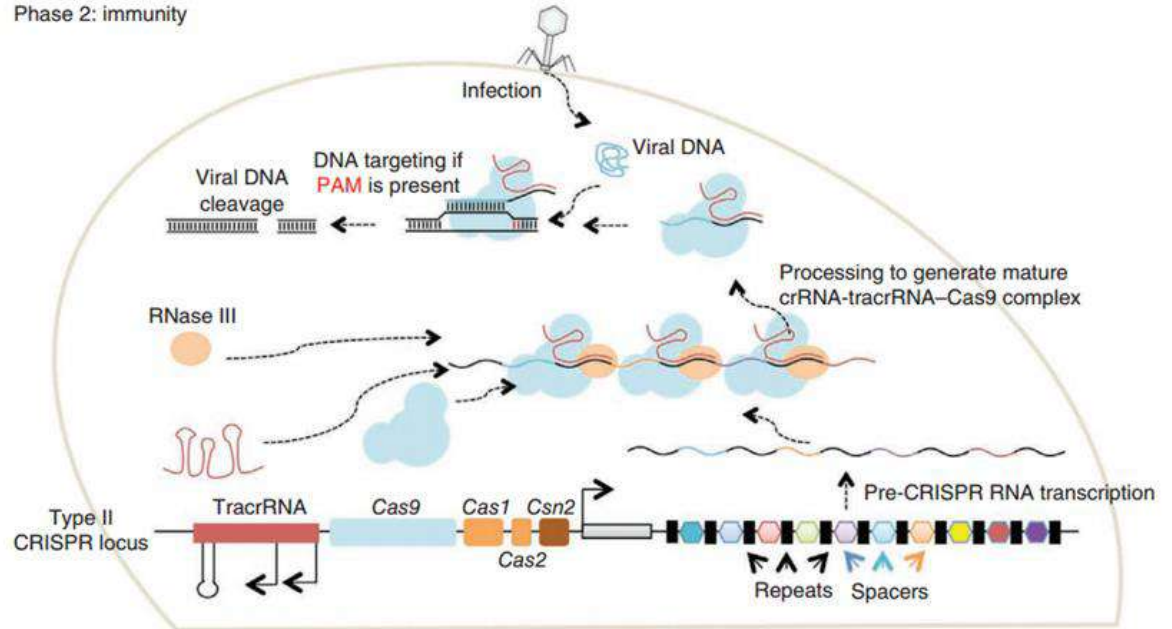
Stratton et al. Nature 2009

# Revolutie in Genoom editing: Functionele tests



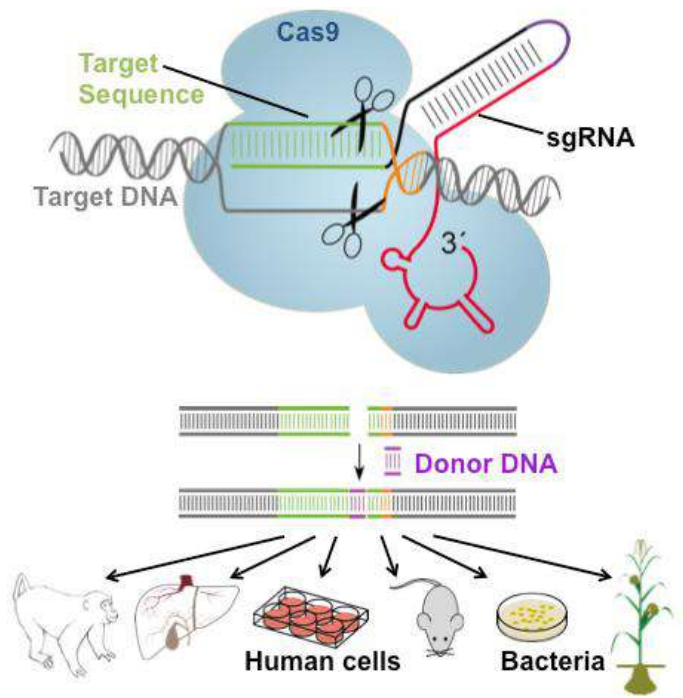
Kunstwerk in tuin  
Louis Pasteur (Arbois)

Phase 2: immunity

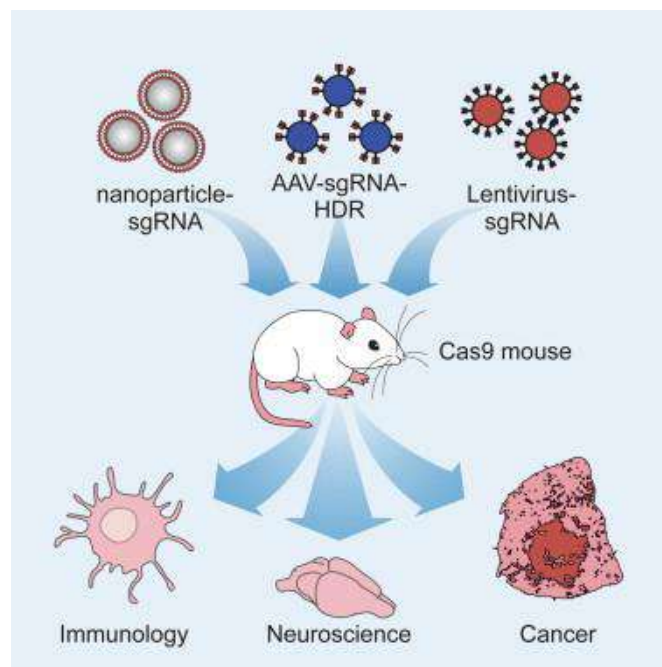


SUSTC-Shenzhen, iGEM 2014

# Cas9 eiwit werkt ook in eukaryote cellen!



Fondation Louis Jeantet



Platt et al Cell 2014

