

1. Hoe ziet een cel er uit?

Cel

De cel is de bouwsteen van het lichaam: dieren, mensen, planten en schimmels zijn allemaal opgebouwd uit cellen. Een menselijke cel heeft een gemiddelde diameter van 15 micrometer. Dat is net zo dun als de helft van een vel aluminiumfolie. Een cel is op zichzelf al een soort klein organisme (levend iets); een cel kan namelijk groeien, zich voortplanten door middel van deling, voedingsstoffen omzetten in energie, reageren op de omgeving, enzovoort. De mens bestaat uit wel zo'n 100 biljoen cellen. Dat is een 1 met 14 nullen.

Er zijn verschillende types cellen, die elk hun eigen functie hebben. Zo zijn er zenuwcellen, die zorgen voor het doorgeven van prikkels, bijvoorbeeld vanuit de hersenen naar een spier. De cellen in de darm hebben juist weer de functie om voedingsstoffen op te nemen.

Ondanks de grote onderlinge variatie tussen cellen, hebben alle cellen in ons lichaam een gemeenschappelijke basis. Hieronder kunt u lezen over de verschillende onderdelen van een menselijke cel.

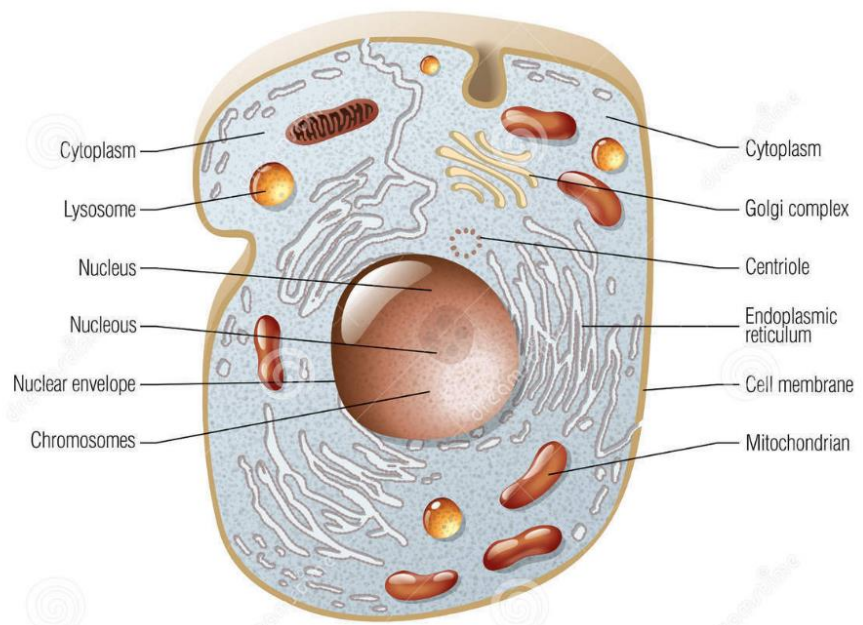
Celmembraan en cytoplasma

Een cel heeft een membraan, een soort schil die de cel omsluit. In deze schil liggen verschillende onderdelen van de cel, deze onderdelen worden ook wel organellen genoemd. De celkern, maar ook de mitochondria zijn voorbeelden van deze organellen. Organellen zijn essentieel voor de overleving en reproductie van de cel. In de schil van cel zit een waterige vloeistof, deze vloeistof wordt ook wel cytoplasma genoemd. In dit cytoplasma zwemmen de organellen rond. Hieronder leest u over de verschillende organellen en hun functie.

Celkern, DNA en chromosomen

De celkern van een cel wordt ook wel de nucleus genoemd, zoals te zien is in het plaatje. De celkern ligt meestal in het midden van de cel en is de opslagplaats voor DNA. DNA is een soort harde schijf van je cel. In het DNA ligt genetische informatie opgeslagen. De cel slaat deze genetische informatie op, roept de informatie op of vertaalt de informatie naar bepaalde acties (bijvoorbeeld als het DNA wordt afgelezen, dan zullen er specifieke eiwitten worden aangemaakt). Deze genetische informatie wordt bij de celdeling (hierbij deelt de cel, waardoor er twee identieke cellen ontstaan) doorgegeven aan de dochtercellen. DNA wordt ook doorgegeven aan nakomelingen, middels sperma- en eicellen van respectievelijk de man en vrouw.

Een chromosoom bestaat uit DNA en eiwitten, en een chromosoom dient er voor om het DNA 'in te pakken' en om de grote DNA moleculen te reguleren. Een lang DNA molecuul wordt dus 'ingepakt' in een chromosoom. Elke menselijke cel heeft 46 chromosomen



in de nucleus. Vaak wordt echter gesproken over chromosoomparen, dus 23 chromosoomparen per cel. In deze chromosomen bevinden zich duizenden genen. De genen kunnen 'aan' of 'uit' worden gezet. Als ze 'aan' staat kunnen ze een bepaalde celfunctie gaan beïnvloeden. Afhankelijk van welke genen 'aan' of 'uit' staan in verschillende types cellen, zullen verschillende types cellen verschillende acties uitvoeren.

Mitochondria

Om te overleven heeft een cel energie nodig. Mitochondria zijn een soort kleine energiecentrales die zorgen voor energie aanvoer van de cel. Ze verbranden glucose met behulp van zuurstof. Bij deze reactie komen energie, in de vorm van ATP (adenosinetriphosfaat), en koolstofdioxide vrij. ATP is een molecuul, die eigenlijk als drager van energie functioneert. Mitochondria zijn uniek in het feit dat zij zichzelf kunnen voorplanten, doordat ze over hun 'eigen DNA' (mitochondriaal DNA) beschikken.

Lysosoom

Dit is een soort blaasje dat is omsloten door een membraan. Dit blaasje, het lysosoom, kan stoffen opnemen en deze vervolgens gaan afbreken, ook wel verteren genoemd. Door het verteren kunnen er voedingsstoffen vrij komen, maar er kunnen hierdoor ook lichaamsvreemde stoffen onschadelijk worden gemaakt.

Endoplasmatisch reticulum (ER)

In dit organel, onderdeel van de cel, worden eiwitten geproduceerd. Eiwitten kunnen worden gebruikt als bouwsteen voor de cel zelf of kunnen de cel uit worden getransporteerd. Het ER bouwt deze eiwitten op met behulp van ribosomen en, zéér belangrijk, DNA uit de celkern.

Golgi-systeem

In dit systeem worden eiwitten die zijn gemaakt in het endoplasmatisch reticulum (ER) ontvangen en nog een beetje aangepast. Daarna wordt het eindproduct (het eiwit) omsloten door een membraan, waardoor zich een blaasje vormt met een eiwit er in. Het Golgi-systeem transporteert deze gevulde blaasjes vervolgens binnen de cel óf de cel uit.

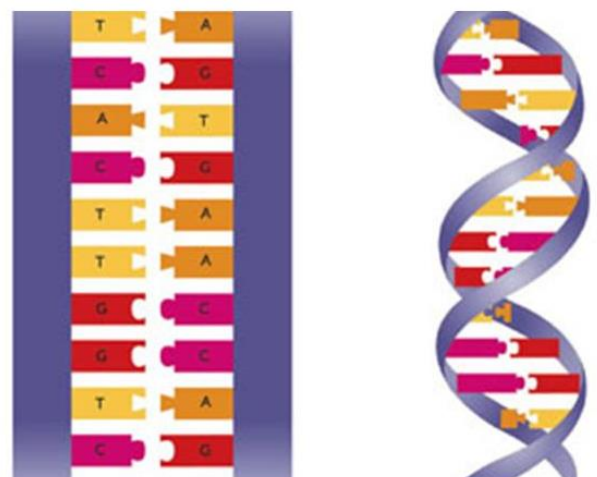
2. DNA, de code van het leven.

Wat is DNA?

Desoxyribonucleïnezuur wordt afgekort als DNA. DNA is het erfelijk materiaal van alle levende wezens.

Hoe ziet DNA eruit?

DNA bevindt zich in de celkern. Het bestaat uit twee lange strengen van nucleotiden. Nucleotiden kunnen gezien worden als de bouwstenen van DNA. Er zijn vier verschillende soorten nucleotiden; Adenine, Thymine, Cytosine en Guanine. Hierbij bindt Cytosine altijd aan Guanine en Adenine altijd aan Thymine. De twee strengen van nucleotiden van het DNA worden zo gevormd dat ze een dubbelstrengs helix vormen (afbl. 1).

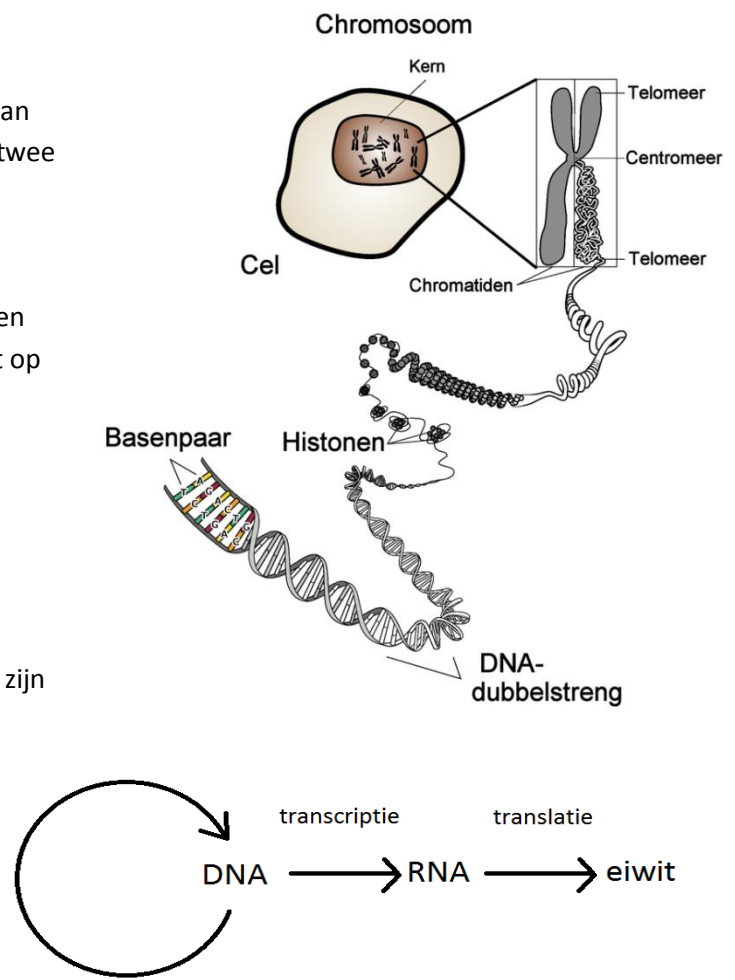


Wat is een chromosoom?

Een chromosoom kan gezien worden als de drager van het erfelijk materiaal, DNA. Een chromosoom heeft twee korte en twee lange armen, ook wel chromatiden genoemd. Het midden van een chromosoom wordt centromeer genoemd. De dubbelstrengs helix DNA wikkelt zich om een eiwit heen, er wordt hierdoor een soort ketting van kralen gevormd. Uiteindelijk wordt op deze manier het DNA netjes geordend totdat er een chromosoom ontstaat (afbl. 2).

Waar dient DNA voor?

DNA is de blauwdruk van het leven en bevat alle informatie voor de cel om functionele eiwitten te produceren. Eiwitten zijn belangrijk voor heel veel processen in het lichaam. Voorbeelden van eiwitten zijn transporteiwitten, enzymen en hormonen. Voor de productie van een eiwit wordt eerst de genetische informatie van DNA overgeschreven in een RNA kopie. Dit proces wordt transcriptie genoemd. Vervolgens wordt het RNA kopie vertaald naar een eiwit bestaande uit aminozuren (meer informatie onder het kopje transcriptie).



Wat is RNA?

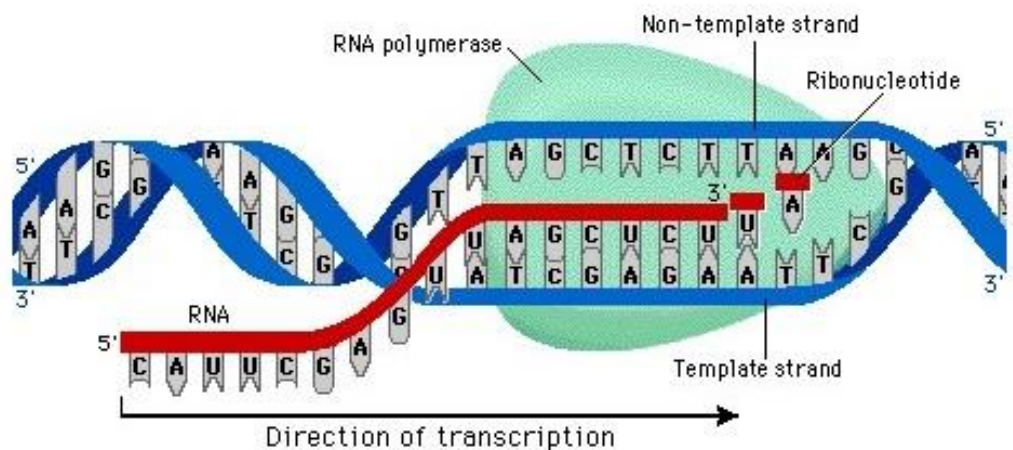
Ribonucleïnezuur wordt afgekort tot RNA. RNA lijkt veel op DNA en wordt gebruikt om de erfelijke informatie van het DNA te kopiëren. RNA is in tegenstelling tot DNA enkelstrengs en bevat in plaats van de nucleotide Thymine een nucleotide Uracil. Er zijn verschillende soorten RNA, de twee belangrijkste zijn:

- messenger-RNA: deze hebben de code bij zich die vertaald moet worden
- transfer-RNA: deze draagt de nucleotiden en aminozuren die nodig zijn tijdens de vertaling

De DNA-replicatie

Het maken van functionele eiwitten bestaat uit twee belangrijke processen. Het eerste proces dat plaatsvindt is:

- De transcriptie, ook wel afschrijving genoemd. Dit proces vindt plaats in de celkern. Hierbij wordt de genetische informatie van DNA overgeschreven op een RNA kopie. Het begint

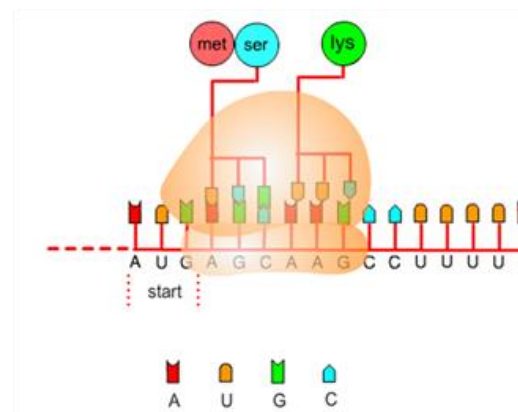
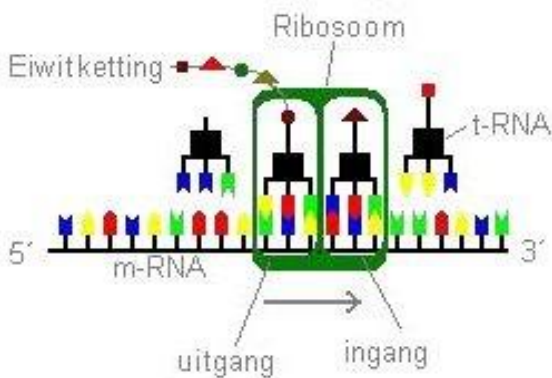


met het uit elkaar gaan van de twee DNA strengen. Het enzym RNA-polymerase leest een van de twee DNA-strengen af. Deze streng wordt de template-streng genoemd en is het sjabloon voor de kopie die gemaakt gaat worden. Er worden daarbij nucleotiden gebruikt om het RNA op te bouwen. De RNA streng die dan ontstaat wordt het messenger-RNA genoemd en is dus een kopie van de DNA streng. Het messenger-RNA moet voor het volgende proces, de vertaling, naar het cytoplasma.

- De vertaling, ook wel translatie genoemd. Dit proces vindt plaats in het cytoplasma. Hierbij wordt het messenger-RNA omgezet naar aminozuren (de bouwstenen van een eiwit). Dit proces begint met de binding van een ribosoom. Deze bindt op een speciale plek, namelijk waar de volgorde van Adenine, Uracil en Guanine zit, ook wel het AUG-triplet genoemd. Dit is dan ook het startsein. Drie opeenvolgende nucleotiden worden een codon genoemd. Aan elk codon bindt een transfer-RNA en

deze heeft een speciaal aminozuur bij zich. De translatie gaat door totdat het een

stopcodon tegenkomt. Als het stopt is er een specifieke volgorde van aminozuren ontstaan, die coderen voor een specifiek eiwit. Iedere combinatie van nucleotiden vormt een ander aminozuur, zoals in het plaatje hiernaast te zien is.



3. Hoe deelt een cel?

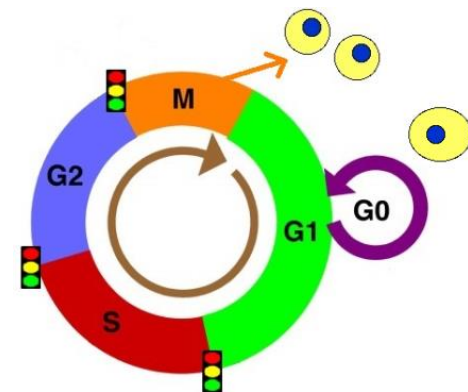
Celdeling

Bijna geen enkele cel in het lichaam gaat het leven lang mee. Je verliest hen doordat ze beschadigd raken of dood gaan. Ter compensatie van de verloren cellen en voor lichaamsgroei zijn nieuwe cellen nodig. Cellen zijn in staat zichzelf te delen. Dit proces noemen we de celcyclus.

Het is afhankelijk van het type cel of en hoe vaak er nieuwe cellen worden gevormd. De cellen in de binnenkant van je darmen gaan bijvoorbeeld gemiddeld maar zo'n vijf dagen mee, terwijl je zenuwcellen je hele leven hetzelfde blijven.

Celcyclus

Het doel van de celcyclus, de levenscyclus van de cel, is om vanuit één cel twee nieuwe cellen te verkrijgen. Zolang een cel niet hoeft te delen bevindt deze zich in de **G0 fase**, ofwel de rustfase. De cel functioneert verder wel volledig. Een signaal van het lichaam om te delen, bijvoorbeeld via de stof 'groeifactor' zorgt ervoor dat de cel in de eerste fase van de celcyclus terecht komt, **G1 fase**. Tijdens deze fase neemt de cel in omvang toe, hyperplasie, en verdubbelen de celorganellen. Dit alles gebeurt omdat uit deze ene cel twee cellen worden gevormd. Wanneer de G1 fase is afgerond kan de cel naar de volgende fase. Echter, er volgt eerst een checkpoint waar wordt gekeken of de omstandigheden goed zijn om te delen. Stel er zitten bijvoorbeeld fouten in het DNA dan mag de cel niet gaan delen. Dit betekent dat het DNA eerst gerepareerd gaat worden, of, wanneer de



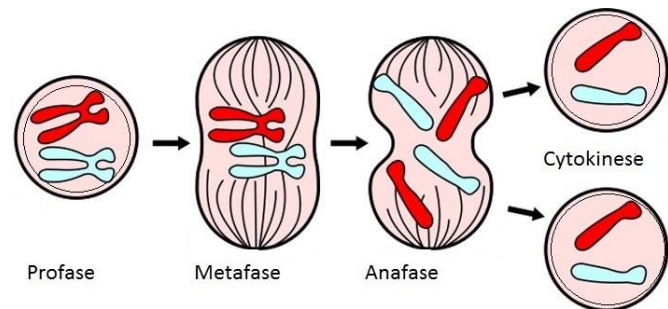
schade te erg is, dat de cel dood gaat. De checkpoints binnen de celcyclus zijn een complex samenspel tussen verschillende eiwitten.

Na G1 volgt de **S fase**. In deze fase wordt het aanwezige DNA in de cel gekopieerd: DNA replicatie. Elke menselijke cel bevat in de celkern 23 paar chromosomen, tijdens de S fase zal de cel uiteindelijk 46 chromosoom paren hebben. Ook tussen de S fase en de daaropvolgende G2 fase zit een checkpoint. Vooral controle of de DNA replicatie goed is verlopen, is dan belangrijk. Gedurende de **G2 fase** groeit de cel nog verder en worden eiwitten aangemaakt die nodig zijn voor de uiteindelijke celdeling. Na de G2 fase volgt de M fase. Ook nu volgt er eerst een checkpoint.

Mitose

Tijdens de **M fase**, mitose fase, doorloopt de cel een aantal stappen om uiteindelijk te kunnen delen.

- Profase: De verdubbelde chromosomenparen beginnen zich 'staafvormig' te ordenen.
- Prometafase: Het membraan van de celkern lost op. Vanuit twee aanwezige cel organellen (centrosomen) vormen zich een soort trekdraden (spoeldraden) naar de chromosomenparen.
- Metafase: De chromosomenparen gaan in het midden van de cel zitten.
- Anafase: De spoeldraden van de centrosomen trekken de chromosomenparen uit elkaar en naar zich toe.
- Telofase: De chromosomenparen zijn gesplitst. Rond de gesplitste chromosomen vormen zich twee nieuwe kernen.

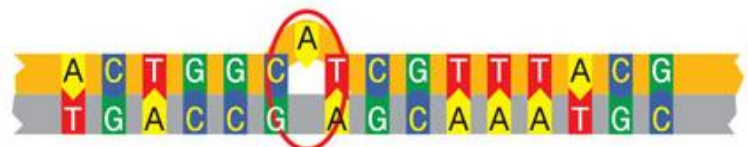
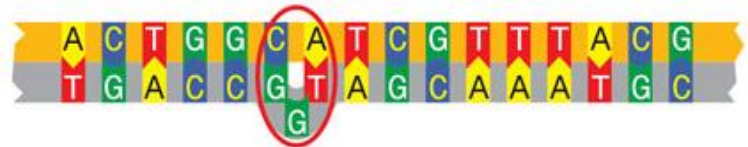
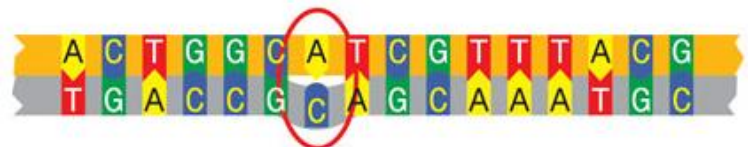


De laatste stap is de **cytokinese** en behoort niet meer tot de mitose. De oorspronkelijke cel wordt nu gesplitst en er zijn twee dochtercellen gevormd.

4. Wat zijn mutaties?

Definitie: mutaties zijn permanente veranderingen in het DNA van een cel. Deze veranderingen kunnen klein zijn, bijvoorbeeld slechts een nucleotide in het gen die verandert (een puntmutatie). Dit is te zien in afbeelding 2., waar een Thymine nucleotide wordt veranderd in een Cytosine nucleotide.

De mutaties kunnen ook groter zijn, bij bijvoorbeeld een deel van het DNA verdwijnt (een deletie), maar er kan ook sprake zijn van het toevoegen van nucleotiden in het DNA (een insertie). Een voorbeeld van een deletie is in afbeelding 4., waar een Adenine-Thymine nucleotidenpaar wordt verwijderd. Het effect van een mutatie hangt af van waar in het DNA deze plaatsvindt, en of de cel er zelf op reageert op de fout.



In bovenstaande afbeelding, zijn van boven naar onder te zien: 1. Een normale streng DNA, 2. Een streng DNA met een puntmutatie (T verandert in A), 3. Een insertie (er komt een G nucleotide bij) en 4. Een deletie (er verdwijnt een A-T nucleotidenpaar).

Wat veroorzaakt mutaties?

Mutaties kunnen op verschillende manier ontstaan:

- Ze kunnen spontaan ontstaan, tijdens het kopiëren van het DNA bij de celdeling. Geschat wordt dat dit gebeurt bij 1 op de 100.000 nucleotiden die worden gekopieerd.
- Sommige stoffen kunnen direct, of indirect door de vorming van actieve stoffen schadelijke effecten hebben op het DNA (bijvoorbeeld roken).
- Radioactieve straling kan eveneens DNA beschadigen en zorgen voor mutaties.
- Sommige virussoorten, kunnen hun eigen genetisch materiaal laten invoegen in het menselijke DNA, waardoor dit DNA kan veranderen.

De cel heeft wel mechanismen, die het DNA controleren op veranderingen en deze kunnen herstellen. Als echter deze systemen niet goed hun werk doen of zelf veranderd zijn, kan een verandering permanent worden, en is het dus een mutatie.

Wat doet het met DNA?

De effecten van mutaties hangen veelal af van hun locatie in het DNA, en het effect op de eiwitten die op basis van het DNA geproduceerd worden.

- Een mutatie in een deel van het DNA dat codeert voor een bepaald eiwit, kan er voor zorgen dat er een ander eiwit wordt geproduceerd, waardoor dit een minder of niet functioneel eiwit wordt.
- Een deletie of insertie in het DNA kan ervoor zorgen dat het DNA anders wordt afgelezen. Het DNA wordt immers afgelezen per drie nucleotiden. Als dus een deel van die groepjes van drie anders wordt gerangschikt, kan er een totaal ander eiwit ontstaan, met een totaal andere functie.
- Ook mutaties buiten het DNA dat codeert voor eiwitten, kunnen effect hebben op de eiwitproductie. Zo is het DNA op de rand van het coderende DNA, betrokken bij het aflezen van het coderende DNA. Mutaties in dit deel kunnen dus ook effect hebben op de eiwitten die geproduceerd worden.

Afhankelijk van de eiwitten die veranderen, kan de cel anders gaan functioneren. Zo kan de celdeling verstoort raken, kan een cel niet meer voor zijn eigen energie zorgen of produceert een cel ineens hele andere stoffen. Het effect op het lichaam hangt af van hoeveel cellen in het lichaam aangedaan zijn door de mutatie. Als slechts één cel aangedaan is, hoeft dit niet te betekenen dat het lichaam daardoor anders functioneert. Echter als in het hele lichaam, of in grote groepen cellen, deze mutatie voorkomt is de kans veel groter dat het lichaam hierdoor anders gaat functioneren. Denk hierbij aan het ontstaan van kanker. Als een mutatie ook voorkomt in zaadcellen of in de eicellen, kunnen deze mutaties ook worden doorgegeven aan de volgende generatie: een mutatie wordt dan erfelijk, en komt dan ook voor in alle lichaamscellen van de volgende generatie.

Het optreden van een verandering in het DNA, hoeft niet altijd te leiden tot negatieve gevolgen: sommige mutaties zorgen mogelijk voor betere eiwitten, waardoor een cel mogelijk beter beschermd wordt tegen infecties of andere ziektes.

5. Wat zijn proto-oncogenen/tumorsupressor genen?

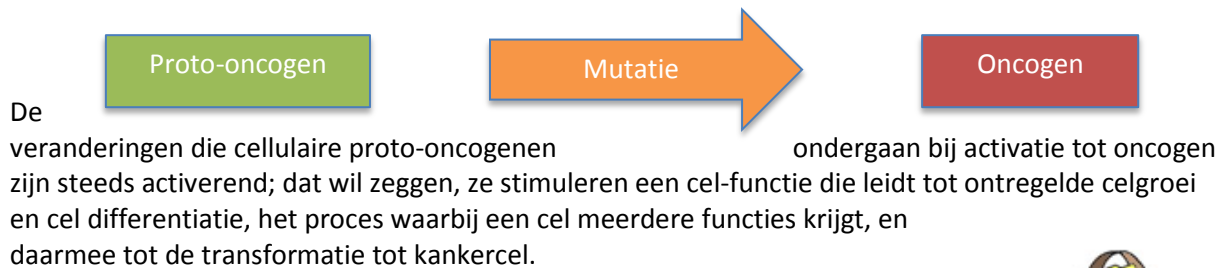
Genen

Zoals behandeld in het college, codeert het DNA voor alle eiwitten die nodig zijn om een cel gezond te houden en goed te laten functioneren. Voor de gezonde cel heb je dus ook gezond DNA nodig. Als een cel eenmaal een kankercel is, wat we kunnen zien als een ongezonde cel, is ook het DNA ongezond. Het DNA van een kankercel is namelijk veranderd ten opzichte van hoe het was toen de

cel nog gezond was. Deze veranderingen in het DNA, beter bekend als mutaties, leiden tot een verstoorde functie van de eiwitten en daarmee tot het ontstaan van een kanker cel. De cel heeft echter speciale genen die de cel juist beschermen tegen het veranderen in een kanker cel.

Proto-oncogenen

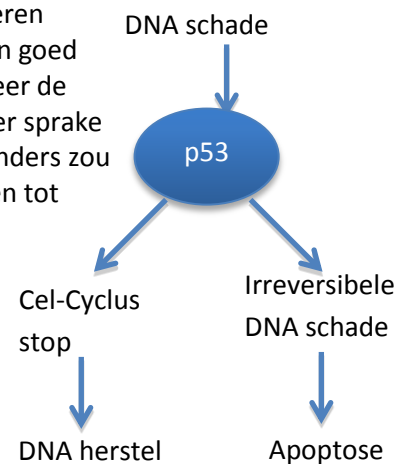
Proto-oncogenen zijn genen die coderen voor eiwitten die groei en celdeling stimuleren. Wanneer deze genen een mutatie ondergaan worden zij oncogenen genoemd. Het is belangrijk om te beseffen dat proto-oncogenen op zich niet schadelijk zijn, maar juist essentiële processen binnen de cel aansturen. Zo wordt het opvangen van groeifactoren (receptoren), het doorgeven van het signaal van celoppervlak naar celkern en de regulatie van gen transcriptie (het omzetten van DNA naar RNA) geregeld door proto-oncogenen.



Tumorsupressor-genen

Dit zijn genen waarvan de expressie het ontstaan van kankercellen onderdrukt. Tumorsupressor-genen staan bekend om de beschermende functie die ze hebben. Ze voorkomen namelijk dat een cel in een kanker cel overgaat. Deze beschermende functie berust bijvoorbeeld op het produceren van een eiwit dat de celcyclus stil legt wanneer het DNA beschadigd is. Een goed voorbeeld van een tumorsupressor-gen is p53, dit is het gen dat onder meer de geprogrammeerde celdood (apoptose) regelt. Wanneer de cel merkt dat er sprake is van DNA schade, zal de cel ervoor zorgen dat hij niet meer kan delen. Anders zou de cel immers met beschadigd DNA gaan delen, wat alleen maar kan leiden tot problemen (kanker).

De cel zorgt er dus voor dat de celcyclus stil komt te staan zodat er tijd is voor het repareren van het DNA. Als dit lukt zal de cel de celcyclus weer hervatten en weer kunnen gaan delen, het DNA is immer weer 'gezond'. Als dit niet lukt, zal de cel apoptose uitvoeren, waarbij de cel als het ware zelfmoord pleegt om erger te voorkomen. p53 is een ontzettend belangrijk gen, omdat deze zorgt voor het blokkeren van de celcyclus, het activeren van DNA-hersteleiwitten en ook nog eens het induceren van apoptose.



6. Waarom plegen onze cellen zelfmoord?

Er worden miljoenen cellen per dag aangemaakt en ook weer opgeruimd. Het aanmaken gaat op een vaste manier: via de celcyclus.

Het opruimen wordt op een speciale manier gedaan:

- Als het lichaam het zelf in gang zet, heet het apoptose, ofwel geprogrammeerde celdood.
- Als er in het lichaam abrupt cellen kapot gaan, heet dit necrose.

Hoe vindt apoptose plaats?

In de cellen van het lichaam zitten celonderdelen genaamd mitochondria. Deze organellen zorgen voor de zuurstof- en energievoorziening van de cel en zorgen daarnaast voor het opruimen van de

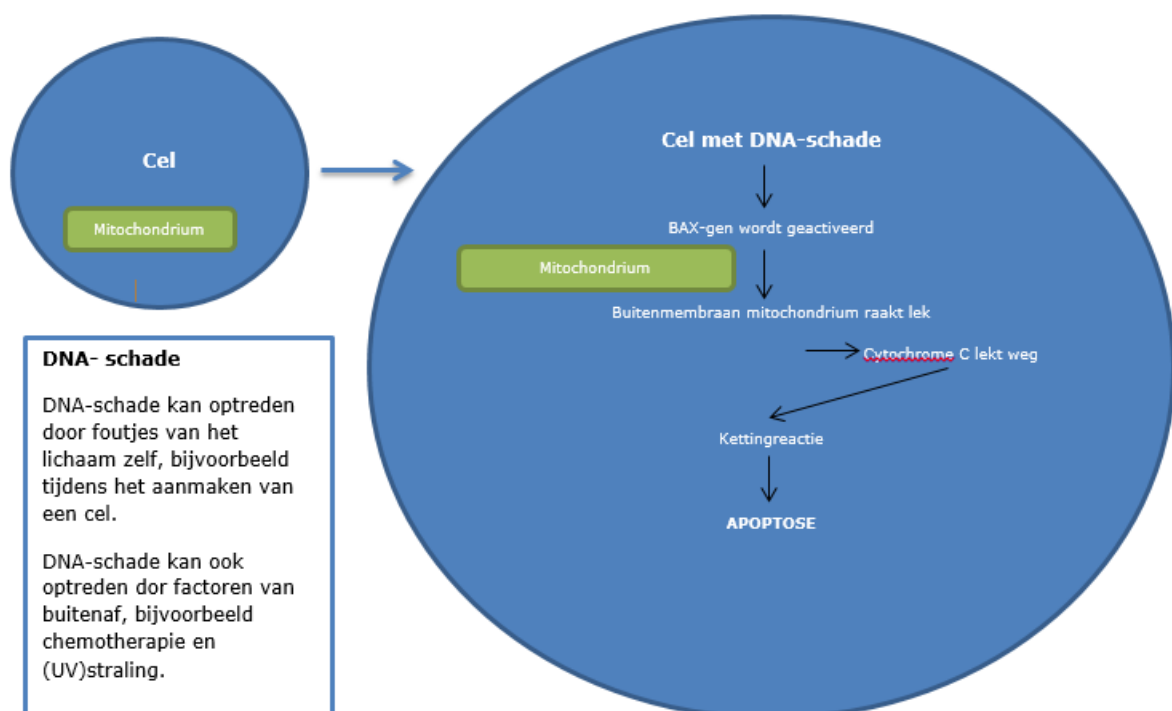
cel als het lichaam dit nodig vindt, omdat de cel bijvoorbeeld niet meer goed werkt. De mitochondria zijn gevoelig voor schade aan het DNA van de cel, als dit optreedt wordt apoptose ingezet. Het proces van apoptose kan door het lichaam via verschillende routes gaan.

Route 1

1. Er is DNA-schade in een cel van het lichaam; wat zorgt voor activatie een specifiek gen (BAX-gen).
2. Het BAX-gen zorgt er voor dat het buitenste laagje van het mitochondrium lek raakt, waardoor de inhoud van de mitochondria in de de cel gaat lekken.
3. Het belangrijkste stofje is Cytochrome C, wat een kettingreactie veroorzaakt waaruit de cel uiteindelijk gecontroleerd dood gaat.

Route 2

Als er beschadigd DNA is, kan naast route 1 ook een andere route worden geactiveerd. Bij deze route wordt het stofje p53 geactiveerd. Gedurende de celcyclus ontwikkelt een cel zich. Als er een foutje is, wordt deze hersteld of wordt de cel afgebroken. Tussen de verschillende groeifasen van de cel, zitten 'check-points', die controleren of de cel wel op de goede manier groeit. In Poster 3 wordt hier meer aandacht aan besteed. p53 zorgt er indirect voor dat foutieve cellen tijdens de ontwikkeling eruit worden geplukt als ze langs een 'check-point' komen. Als de beschadigde cel eruit is gehaald, wordt deze via apoptose (route 1) opgeruimd. Als p53 niet goed werkt, kunnen dus beschadigde cellen langs dit 'check-point' komen en delen zich foutief verder.



Hoe vindt necrose plaats?

Een cel die beschadigd is, gaat opzwellen en barst. De inhoud van de kapotte cel kan ongecontroleerd naar buiten en moet worden opgeruimd door immuun-cellen van het lichaam. De immuun-cellen (fagocyten) zijn goede opruimers, maar zorgen voor een ontstekingsreactie. Dus het lichaamsdeel waar ze aan het opruimen zijn, wordt rood en dikker en kan pijnlijk zijn. Necrose geeft doorgaans meer schade aan het omliggend weefsel dan gecontroleerde celdood, ofwel apoptose.

Wat gaat er mis bij kanker?

Kanker = veel nieuwe cellen aanmaken en weinig apoptose.

Dus er worden veel nieuwe cellen aangemaakt via de celcyclus, maar er worden minder foutieve cellen opgeruimd. Er ontstaan dus veel foutieve cellen, die zich weer verder kunnen delen en foutief doorgaan. Het gevolg is een opeenstapeling van cellen; dit heet een tumor. Als de cellen zich vreemd gedragen doordat ze niet goed functioneren, kunnen ze kwaadaardig worden en spreken we van een kwaadaardige opeenstapeling van cellen (=een kwaadaardige tumor).

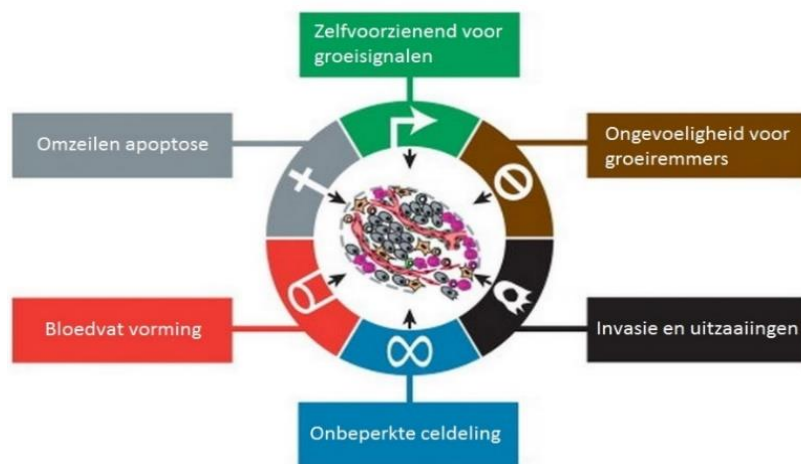
N.B. Niet elke tumor is dus kwaadaardig! Het woord tumor zegt alleen dat er een opeenstapeling van veel cellen is.

7. Wat zijn de kenmerken van een kankercel?

Hallmarks of cancer

De kenmerken van een kankercel worden ook wel de Hallmarks of Cancer genoemd. Dit zijn de eigenschappen die elke kankercel, ongeacht de herkomst, gemeen hebben. Deze Hallmarks zijn:

- Zelfvoorzienend voor groei signalen
- Ongevoeligheid voor groei remmers
- Omzeilen van apoptose
- Bloedvat vorming
- Onbeperkte celdeling
- Invasie & uitzaaiingen



Zelfvoorzienend voor groei signalen

Een normale cel gaat pas delen als hij geactiveerd wordt door groei signalen. Deze groei signalen komen van andere cellen. De kankercellen kunnen deze signalen zelf nabootsen. Dit kan of aan de receptor aan de buitenkant, of aan de signaaloverdracht in de cel of in de kern van de cel zelf liggen. Dit wordt ook wel vergeleken met een 'gaspedaal dat vast loopt'.

Ongevoeligheid voor groeiremmers

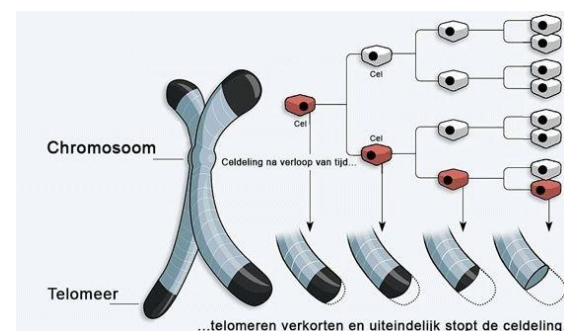
In een normale cel wordt de groei gestopt door groeiremmers. Deze wordt normaal afgegeven door de omgeving en naburige cellen. Kanker cellen hebben een weerstand opgebouwd tegen deze groeiremmers van hun naburige cellen. Hierdoor kunnen ze niet gestopt worden in hun celdeling. Dit wordt ook wel vergeleken met een 'rempedaal dat niet werkt'.

Omzeilen van apoptose

Een kankercel kan de zogenaamde apoptose omzeilen. Dit is de geprogrammeerde celdood die een cel uitvoert als er bijvoorbeeld fouten zijn in het DNA of niet repareerbare schade aan de cel zelf. Een kankercel, daarentegen, kan deze geprogrammeerde celdood omzeilen. Hierdoor zullen de fouten in het DNA doorgegeven worden aan de delingen van deze cel.

Bloedvat vorming

Omdat de kankercellen veel energie en zuurstof verbruiken en onbeperkt willen groeien, zijn er bloedvaten nodig om de energie en zuurstof naar de kankercellen te brengen, ook binnenin de tumor zelf. Dus de kankercellen produceren signalen die ervoor zorgen dat van nabijgelegen bloedvaten kleine aftakkingen maken in de richting van de kankercellen.



Onbeperkte celdeling

De cellen hebben aan het DNA telomeren zitten. Deze telomeren worden bij elke celdeling korter. Als de telomeren 'op' zijn, kan er niet meer gedeeld worden en zal de cel normaal gesproken stoppen met delen of in apoptose gaan. De tumorcellen doen dit niet, die maken een stofje aan waardoor die telomeren groeien, zo kunnen ze langer doorgroeien.

Invasie en uitzaaiingen

Kankercellen hebben ook de eigenschap om weg te breken van hun originele plaats of weefsel en andere omliggende weefsels over te nemen of uit te zaaien naar andere delen van het lichaam. Normale cellen kunnen niet overleven in een vreemde omgeving, maar de kankercellen dus wel.

8. Het verschil tussen een goedaardig en kwaadaardig gezwel

Het ontstaan van nieuwe cellen en het verdwijnen van cellen is een continu proces, dat in balans is met elkaar. Bij een ontregeling van de groei van cellen ontstaat er een gezwel. Deze ontregeling vinden we zowel in goedaardige als kwaadaardige gezwellen. Een ander woord voor gezwel is een tumor, een tumor is dus niet per definitie iets kwaadaardigs/kanker! Het heeft onder de bevolking wel deze bijmaak, waardoor artsen dan ook erg voorzichtig zijn met het gebruik van het woord tumor. Ook worden de volgende termen gebruikt: bij een kwaadaardige tumor praat men over een maligniteit (kanker), bij een goedaardige tumor noemt men deze benigne.

Concrete verschillen

Er zijn een aantal eigenschappen aan een gezwel die kenmerkend kunnen zijn. Bij het lichamelijk onderzoek of bij een foto kan door deze eigenschappen een vermoeden ontstaan of er aan een kwaadaardig of een goedaardig gezwel moet worden gedacht. Uitsluitsel hierover kan echter alleen microscopisch worden gegeven. Er wordt dan een stukje weefsel van het gezwel weggehaald (een biopt) en deze wordt onder de microscoop bekeken. Een voorbeeld van wat er dan typisch gezien wordt bij kwaadaardige cellen is dat deze cellen vaak grote kernen hebben die onderling verschillen van vorm. (Avond 2 wordt in poster 8 dieper ingegaan op microscopisch onderzoek/kenmerken)

Algemeen gevonden verschillen staan in tabel 1.1. Vooral de infiltratieve groei is een betrouwbaar gegeven voor een kwaadaardig gezwel. Met infiltratieve groei wordt bedoeld dat een gezwel doorgroeit buiten het weefsel waar het is ontstaan.

Bijvoorbeeld bij de darmwand, een wand is niet maar één laag cellen maar dit zijn verschillende lagen op elkaar met allemaal een ander soort cel. Als in de binnenste laag een gezwel ontstaat, maar deze gaat door de andere lagen van de darmwand heen dan heet dat dus infiltratieve groei. Dit zorgt er ook voor dat de tumorcellen kunnen uitzaaien, iets wat bij een goedaardig gezwel dus niet voorkomt.

Bij het lichamelijk onderzoek geeft het vinden van een gezwel dat glad aanvoelt en aan alle kanten duidelijk te voelen is waar het gezwel stopt (= scherp begrensd), dat los ligt van de huid/onderlaag (= niet infiltratief), veel meer het vermoeden van een goedaardig gezwel. Dit komt omdat een goedaardig gezwel door het hebben van een kapsel glad aanvoelt en ook niet doorgroeit naar andere lagen van de wand waar het is ontstaan. Maar nogmaals: uitsluitsel is nodig via microscopisch onderzoek.

Tabel 1.1 Verschillen tussen goedaardige en kwaadaardige tumoren.		
kenmerk	goedaardig	kwaadaardig
begrenzing	scherp	onscherp, onregelmatig
(pseudo)kapsel	frequent	zelden
groeiwijze	expansief	infiltratief
groeisnelheid	laag	hoog
necrose	zelden	frequent
differentiatie	hoog	matig tot slecht
cel/kernatypie	gering	sterk
mitotische activiteit	gering	hoog

Goedaardige gezwellen

Goedaardige gezwellen zijn bijvoorbeeld een gezwel van vetcellen: een lipoom. Een poliep (slijmvlies), een wrat (huid), of een cyste (een holte gevuld met vocht) zijn andere voorbeelden. Je kunt wel degelijk klachten hiervan ervaren doordat dit gezwel bijvoorbeeld net op een vervelende plek zit of ergens op duwt; vaak echter heb je er geen last van. Een voorbeeld is de poliep op de stembanden, waardoor je klachten kunt krijgen van heesheid.

Behalve de onderverdeling rond een kwaadaardig gezwel (kanker) of goedaardig gezwel is het ook belangrijk rekening te houden met het volgende. Bij kanker denkt men altijd aan een gezwel, niet altijd presenteert kanker zich echter zo. Bijvoorbeeld bij leukemie (bloedkanker) waarbij kwaadaardige cellen zich in het bloed bevinden. Omgekeerd moet men bij het vinden van gezwellen ook 'gewoon' denken aan een lymfekliervergroting, een versterkte littekenvorming, of zoals al genoemd de goedaardige gezwellen als een lipoom (vetweefselcellen).

TNM-classificatie

Voor kwaadaardig tumoren worden TNM-stadia gehanteerd om kort en duidelijk het stadium waarin de tumor zich bevindt te beschrijven. Op Avond 2 komt hier meer over.

De T= tumor, dat gescoord kan worden van 0 t/m 4: dit beschrijft de grootte en infiltratie-diepte van de tumor.

N= nodus, dat gescoord kan worden van 0 t/m3: dit beschrijft of er is uitgezaaid naar een regionale lymfeknoop. 0 is er geen lymfekliermetastase, bij 1-3 is er metastase naar de lymfeklieren en is de score afhankelijk van het aantal aangedane lymfeklierknopen en de lokalisatie.

De M=metastase, dat gescoord kan worden met 0 of 1: dit geeft aan of er metastasen zijn op afstand, bij 0 afwezig, bij 1 aanwezig.

9. Wat zijn uitzaaiingen?

Definitie

Uitzaaiingen zijn kankercellen die vanuit de primaire tumor via het bloed en/of de lymfe ergens anders in het lichaam terecht komen. Dit zijn secundaire tumoren. Het optreden van uitzaaiingen is een van de hoofdkenmerken van kwaadaardige tumoren. Een ander woord voor uitzaaiing is *metastase*.

Verspreidingsvormen

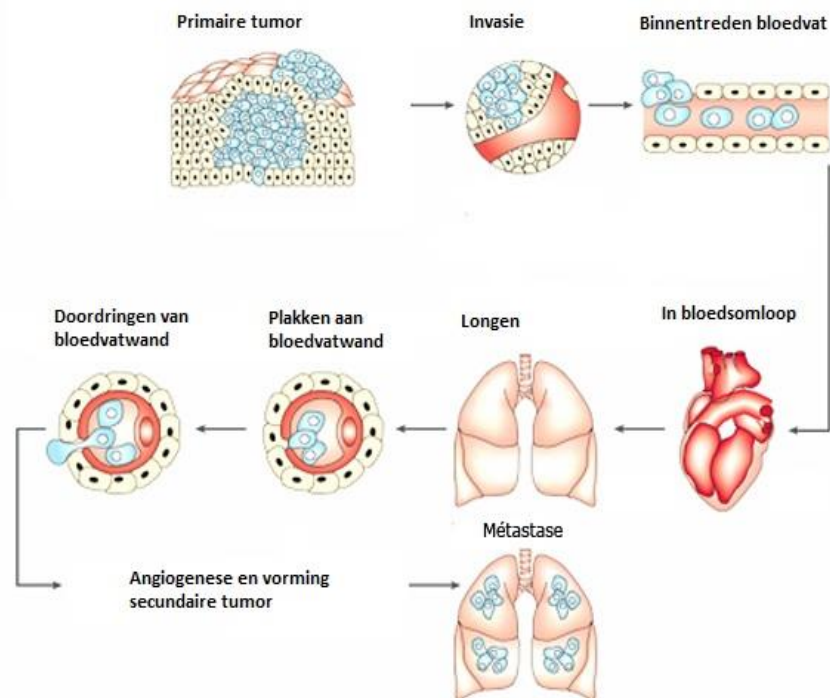
Kankercellen kunnen op verschillende manieren op een andere plaats in het lichaam terecht komen. Dit kan op drie verschillende manieren:

1. Via de bloedbaan: de uitzaaiingen vormen zich vaak in het eerstvolgende orgaan waar het bloed langs stroomt, meestal zijn dit de longen. Een voorbeeld van een kanker die vaak via de bloedbaan wordt verspreid is darmkanker.
2. Via het lymfesysteem: de uitzaaiingen vormen zich vooral in de lymfeklieren die stroomafwaarts liggen van de tumor. Een voorbeeld hiervan is borstkanker, hierbij ontstaan de eerste uitzaaiingen in de lymfeklieren onder de oksel.
3. Direct: via lichaamsholten, zoals de buikholte. Een voorbeeld hiervan is eierstokkanker.

Werkingsmechanisme

Het metastaseren van kankercellen verloopt in verschillende stappen:

1. Binnendringen in bloed- en lymfevaten: normaal zijn cellen met elkaar verbonden. Bij kankercellen is deze verbinding instabiel, waardoor ze makkelijker van elkaar losraken. Daarna wordt de kankercel zelf instabiel, waardoor die cel flexibeler en beweeglijker wordt. Wanneer de kankercel is losgekomen van de rest van het weefsel, kan het door de bloedvatwand of de wand van het lymfevat dringen. Hierdoor komt de kankercel in het bloedvatenstelsel of het lymfevatenstelsel terecht.
2. Verspreiding van de kankercellen door het lichaam: als de kankercel in het bloed of in het lymfevocht terecht is gekomen, wordt het verspreid door het hele lichaam.
3. Binnendringen van de kankercel in het nieuwe weefsel: Voordat de cel binnen kan dringen, moet de cel zich binden aan de wand van het bloed- en/of lymfevat. De kankercellen rollen over de wand en gaan zo steeds vaster aan de wand zitten. Daarna zijn ze in staat om door de wand heen te dringen en komen ze in het nieuwe weefsel terecht.
4. Vermeerderen van de kankercellen: de kankercellen delen zich continue, waardoor er steeds meer nieuwe kankercellen ontstaan. Bij kankercellen wordt de deling niet geremd, waardoor er een snelgroeïende secundaire tumor zal ontstaan.
5. Vorming bloedvaten: het gebied waarin de kankercellen zich bevinden moet goed worden voorzien van bloed, zodat de kankercellen voldoende voedingsstoffen krijgen. Kankercellen geven stofjes af waardoor er nieuwe bloedvaten gevormd worden rondom de kankercellen. Dit proces heet *angiogenese*. De gebieden waar een tumor zich bevindt, zijn dan ook altijd zeer goed doorbloed.



10. Kanker & virussen

Welke virussen kunnen kanker veroorzaken en hoe is dit mogelijk?

Carcinogene virussen

Er zijn tot nu toe 7 virussen bekend die kanker kunnen veroorzaken. Het vermogen om kanker te kunnen veroorzaken wordt **carcinogeen** genoemd; dit zijn dus **carcinogene virussen**. Deze virussen zijn verantwoordelijk voor 10-15% van alle kankergevallen wereldwijd.

Het bekendste carcinogene virus is misschien wel het **humaan papillomavirus (HPV)** wat **baarmoederhalskanker** kan veroorzaken. Andere bekende carcinogene virussen zijn het Epstein-Barr virus (EBV), Hepatitis B, en -C virus (HBV, HCV), Kaposi's sarcoom herpes virus (KSHV), Merkel cel polyomavirus (MCV) en het Humaan T-lymfotropisch virus-I (HTLV-I).

Deze virussen zijn allemaal **verschillende soorten virussen**; ze bestaan uit dubbelstrengs DNA, enkelstrengs RNA of het zijn retrovirussen (voor meer uitleg over DNA, zie poster 2).

Het is vooralsnog onduidelijk om op voorhand te zeggen welke **eigenschappen** van een virus er nu precies voor zorgen dat ze kanker kunnen verwekken. Sterker nog, veel van de kankerverwekkende

virussen hebben gelijksoortige virussen uit dezelfde familie die géén kanker verwekken. Bepaalde HPV virussen bijvoorbeeld, zorgen voor genitale wratten.

KSHV in Kaposi's sarcoma en HPV in baarmoederhalskanker zijn de enige twee virussen die **noodzakelijk** aanwezig moeten zijn om kanker te veroorzaken. De andere carcinogene virussen zijn wel kankerverwekkend, maar de kankers die ze veroorzaken kunnen ook op **andere manieren** ontstaan.

Een infectie met een carcinogeen virus kan grofweg op twee manieren kanker veroorzaken:

Direct Het genetisch materiaal in het virus wordt in de gast-cel tot uiting gebracht als eiwitten die de celcyclus in de war brengen en zo direct bijdragen aan de transformatie van de gezonde cel tot kanker cel. HPV, MCV, EBV, KSHV

Indirect Het virus veroorzaakt een chronische infectie en ontsteking dat uiteindelijk leidt tot carcinogene mutaties.

Hoe dit in zijn werk gaat zullen we bespreken aan de hand van het Humaan Papilloma Virus (HPV).

Humaan papilloma virus

HPV-16 en **HPV-18** zijn kankerverwekkend. Er bestaat sinds enkele jaren een **vaccin** voor (jonge) meisjes om zich te beschermen tegen een infectie met deze twee types HPV.

Het HPV virus is een **dubbelstrengs DNA-virus**. Bij infectie kan het zich inbouwen in het DNA van de gast-stamcel. Op die manier worden de **eiwitten** waarvoor de virus-genen coderen door de gast-cel zelf gemaakt. HPV codeert voor 2 eiwitten die de **celcyclus in de war schoppen**; E6 en E7.

E6 bindt zich aan het p53-eitwit, waardoor het door het p53 als 'vreemd' wordt gezien, en wordt vernietigd. p53 is nodig om de celgroei te stoppen wanneer er DNA-schade is. Deze stop is nodig om het DNA te herstellen voordat de cel zich verdubbelt, of om de cel zichzelf te laten vernietigen als de DNA-schade onherstelbaar is. Door deze p53 functie ontstaan er geen cellen met DNA-mutaties. E6 zorgt dat cellen met DNA-schade zich kunnen blijven verdubbelen. **E7** zorgt ervoor dat de cel kan **blijven groeien**. Voor celgroei is verdubbeling van het DNA nodig, alvorens de cel zich in tweeën splitst. E7 **stopt de rem op deze verdubbeling** waardoor de cel continue voldoende DNA heeft om zich weer te splitsen en dus te groeien.

Deze **ongeremde groei** leidt tot **woekering** van cellen die **mutaties** bevatten, wat leidt tot het ontstaan van **kanker**.

