

MENS

MILIEU EDUCATIE NATUUR SAMENLEVING

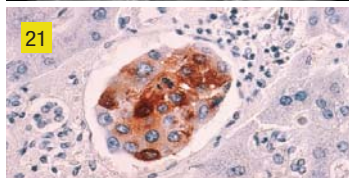
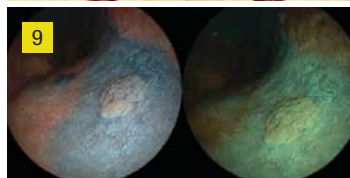
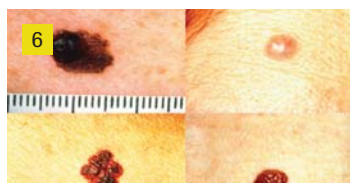
88

Populairwetenschappelijk tijdschrift
Driemaandelijks | JUL-AUG-SEP 2013

Behandeling van kanker

van eenvormigheid naar maatwerk

Voorafgaande toelichting	2
Het oeroude verhaal van kanker	2
Kanker, een ziekte met vele gezichten	4
Vroegtijdige opsporing van kanker via screening: voordelen en beperkingen	8
Het groeiende belang van tumormerkers	9
Doelgerichte therapieën, nieuwe wapens in de strijd	9
Monoklonale antilichamen: recht op het doel af	12
Klein, maar doeltreffend geschut: de tyrosinekinase-inhibitoren	17
Behandeling van metastasen, een enorme uitdaging	18
Een aparte visie op kanker en metastasering: fysica versus biologie	20
Kanker en evolutie	23
Het genetisch verband tussen foetus en kanker	24
Een onzichtbare, maar gevaarlijke vijand: de kankerstamcel	25
Toekomstperspectief	28
Verklaring van enkele specifieke termen	29
Betrouwbare bronnen	29



Bio-
MENS

© 2013 Uitgeverij Acco

MeNS wordt uitgegeven door Uitgeverij Acco,
de inhoud, wetenschappelijke correctheid en
popularisatie wordt verzorgd door Bio-MENS vzw.

www.uitgeverijacco.be
www.biomens.eu

Coverfoto: Uitgezaaide kankercellen komen vaak in
lymfeknopen en van daaruit verder in het circulatie-
stelsel terecht. De donkergekleurde cellen zijn
borstkankermetastasen in een lymfeknoop. Foto
Lance Liotta Laboratory, National Cancer Institute.

Academische begeleiding

Prof. Dr. Roland Caubergs, Universiteit Antwerpen
roland.caubergs@ua.ac.be

Hoofredactie

Dr. Ing. Joeri Horvath, Universiteit Antwerpen
joeri.horvath@ua.ac.be

Kernredactie

Lic. Karel Bruggemans, VRT
Prof. Dr. Roland Caubergs, Universiteit Antwerpen
Dr. Guido François, Universiteit Antwerpen
Prof. Dr. Geert Potters, Hogere Zeevaartschool
Dr. Lieve Maesele, Hogeschool Gent
Lic. Els Grieten, Universiteit Antwerpen
Lic. Chris Thoen, middelbaar onderwijs
Ir. Marjolein Vanoppen, Universiteit Gent
Ir. Ariane Ooms, middelbaar onderwijs en Universiteit
Antwerpen
Prof. Dr. Diane Van Strydonck, Universiteit Antwerpen

Communicatiecoördinator Bio-MENS

Kaat Vervoort
Herrystraat 8b, 2140 Antwerpen
Tel. +32 (0)3 609 52 30
Fax +32 (0)3 609 52 37
contact@biomens.eu

Algemene coördinatie

Dr. Sonja De Nollin
Tel. +32 (0)495 23 99 45
sonja.denollin@ua.ac.be

Abonnementenadministratie

Voor België en Nederland:
Uitgeverij Acco
Blijde Inkomststraat 22, 3000 Leuven
Tel. 016 62 80 00 - Fax 016 62 80 01
uitgeverij@acco.be
Abonnementen worden stilziggend voor één jaar-
gang verlengd. Opzeggen doet u uitsluitend via mail
naar uitgeverij@acco.be, uiterlijk op 31 januari van
de lopende jaargang.

Abonnementsprijzen (4 nummers):

Gewoon jaarabonnement: € 35 incl. btw
Educatief jaarabonnement: € 25 incl. btw
Losse nummers: € 9,95 incl. btw per nummer

Advertentietarief:

Voor meer informatie neemt u contact op met
uitgeverij Acco.

Omslagontwerp en vormgeving:

Peter Faes - www.odevie.com
Uitgeverij Acco

Losse nummers

t.e.m. MeNS 81 te bestellen bij Bio-MENS vzw.

VOORWOORD



Beste lezer,

In dit nummer van MeNS gaan we dieper in op de nieuwere behandelingsmogelijkheden van kanker met medicijnen. Tot 10 jaar geleden werden patiënten met uitgezaaide tumoren van bijvoorbeeld long, borst en dikke darm nog uitsluitend behandeld met onder meer chemotherapie volgens het 'one fits all'-principe. Men gebruikte en gebruikt standaardschema's waarvan bewezen is dat ze de beste behandeling voor de geïndiceerde tumoren zijn, steeds aangepast aan het profiel van de patiënt. Zo wordt overmatige toxiciteit vermeden. Want spijtig genoeg worden niet alleen tumorcellen, maar ook normale lichaamscellen getroffen door de behandeling. Vooral weefsels met sneldividende cellen, zoals beenmerg, slijmvliezen en haar en aanhangsels hebben onder deze toxiciteit te lijden.

Dankzij recente ontwikkelingen in het fundamenteel onderzoek beschikken we nu ook over geneesmiddelen die zich specifiek richten op de onderliggende 'drivers' (meestal mutaties) van het ontwikkelingsproces van kanker. Gebruik van deze 'doelwitgerichte' middelen leidt tot de specifieke uitroeiing van kankercellen die door onderliggende 'drivers' in stand worden gehouden. Voorbeelden zijn monoklonale antilichamen en tyrosinekinase-inhibitoren die respectievelijk gericht zijn tegen receptoren op de tumorcelmembranen en de intracellulair gelegen enzymsystemen, wier blokkering tot langdurige remissie (of zelfs genezing in geval van bijvoorbeeld imatinib in chronisch myeloïde leukemie) kan leiden. Deze middelen kunnen echter ook bijwerkingen produceren in de normale weefsels waarin dezelfde receptor of hetzelfde enzym wordt geblokkeerd. Meestal zijn de bijwerkingen echter niet van dezelfde orde en zijn ze minder ernstig dan deze veroorzaakt door syste-

mische therapie. De lijst van de voor de kliniek geregistreerde nuttige middelen neemt voortdurend toe, samen met de ontdekking van nieuwere doelwitten. Op dit ogenblik zijn er ca. 25. Helaas werden voor sommige kankers (bijvoorbeeld slokdarm, blaas, pancreas, galwegen, ...) nog geen doelwitten gedetecteerd. Ook worden de initieel 'gevoelige' kankercellen op termijn resistent tegen dergelijke behandelingen. Er is dus nog veel ruimte voor onderzoek naar onder meer resistentiemechanismen en nieuwere doelwitten. Ooit komt de dag waarop ieder gezwel op moleculaire basis geclassificeerd zal worden en de behandeling 'doelwitgericht' zal zijn, ongeacht het type tumor. Een longkanker en een darmkanker met dezelfde moleculaire afwijkingen bijvoorbeeld zullen met hetzelfde 'doelwitgerichte' geneesmiddel worden behandeld, wat op dit ogenblik met systemische chemotherapie niet mogelijk is.

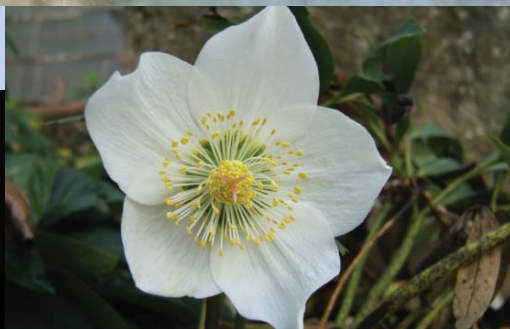
Er valt echter nog een hele weg af te leggen eer het uiteindelijke doel, het lichaam van alle kankercellen te ontdoen, bereikt is. Fundamenteel onderzoek naar het begrijpen van het kankerproces (adhesie, invasie, metastasering, angiogenese, stamcellen, immunologie, ...) blijft meer dan ooit noodzakelijk. En dan is er de financiële impact van het onderzoek. Dit kost immers handenvol geld en dus moet men prioriteiten definiëren. Ook terugbetaling van de testen nodig voor optimaal gebruik en de meestal hoge kostprijs van de medicijnen zelf zullen een uitdaging blijven voor ons gezondheidssysteem. Daarom is preventie van bepaalde kankers door aangepast gedrag te prefereren boven dure behandelingen. Ook hier is nog een lange weg af te leggen en helaas zijn niet alle kankers te vermijden door aangepast gedrag ...

De beide auteurs van dit artikel verdienen felicitaties voor de wijze waarop ze deze zeer moeilijke materie op een afdoend geïllustreerde en begrijpelijke manier hebben verwerkt.

Veel leesgenot,

Prof. dr. D. Schallier
*Medisch Oncoloog
UZ Brussel*

Behandeling



Helleborus niger. Foto Wildfeuer, Creative Commons.

Opgedragen aan Crista.
Haar moed en vertrouwen.
Haar nobelheid, haar stille kracht.

Voorafgaande toelichting

In september 2012 publiceerden we een inleiding tot dit onderwerp (MeNS 84), met als titel 'Kanker: de vijand binnenin'. We verwijzen er hier graag naar (www.tijdschriftmens.eu), want er staan heel wat achtergronden en basisbegrippen in. Achter in het voorliggende nummer staat ook een verklarende woordenlijst. Beide zijn bedoeld als hulp en leidraad voor de lezer.

Het oeroude verhaal van kanker

Vandaag de dag maakt kanker deel uit van ons bestaan. Meer dan één persoon op drie krijgt er tijdens zijn leven mee te maken. En bijna iedereen kent iemand in zijn omgeving die aan de gevreesde ziekte lijdt. Naast hart- en vaataandoeningen is kanker een belangrijke oorzaak van sterfte geworden in de westerse wereld. Toch heeft er heel lang een taboe op gerust. Het woord werd door vorige generaties zelfs nauwelijks uitgesproken. Pas de laatste 20 jaar is daar langzamerhand meer openheid in gekomen.

De aandoening zelf is uitermate complex. De verschillen tussen de meer dan 200 kankertypes zijn groot. Huidkanker bijvoorbeeld is biologisch verschillend van darmkanker. En van elk type bestaan nog eens heel wat varianten. Die variatie hangt af van genetische verschillen tussen patiënten en de grilligheid waarmee mutaties optreden. Het is heel moeilijk te voorspellen hoe kankercellen zich zullen gedragen en hoe ze zich doorheen het lichaam zullen verspreiden. Daarom is het niet vanzelfsprekend doeltreffende behandelingen te ontwikkelen.



Genetische veranderingen liggen aan de oorsprong van kanker. Een Ewing-sarcoom bijvoorbeeld ontstaat als gevolg van genetische uitwisseling tussen chromosomen. Het is een zeldzame, agressieve botkanker bij kinderen en jonge volwassenen. Röntgenopname van het scheenbeen van een kind met een Ewing-sarcoom, aangegeven door de witte pijl. Foto Michael Richardson, Creative Commons.

van kanker

van eenvormigheid naar maatwerk

Dr. Petrus J. Pauwels, Development of Applications for your Projects in Healthcare (DAP-Santé), Rhône-Alpes, France
Dr. Guido François, Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

met medewerking van

Prof. dr. Denis Schallier, Oncologisch Centrum, Universitair Ziekenhuis Brussel

Prof. dr. Filip Lardon, Centrum voor Oncologisch Onderzoek, Universiteit Antwerpen

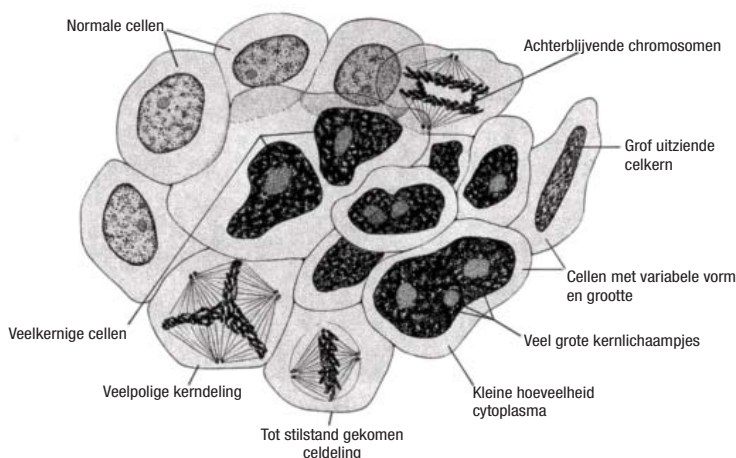
Prof. dr. Antoon De Schryver, Epidemiologie en Sociale Geneeskunde, Universiteit Antwerpen

Oprname van een stukje sterrenhemel met de Hubble Space Telescope. Foto NASA, ESA en Jesús Maíz Apellániz (Instituto de Astrofísica de Andalucía, Spain), Creative Commons.

Men denkt dat kanker zijn wortels heeft in oeroude kenmerken van onze genen. Die eigenschappen zijn bewaard gebleven doorheen de evolutie. Toen meer dan een miljard jaar geleden het eerste meercellige leven ontstond, was onbeheerste groei een voordeel voor verdere ontwikkeling. Pas later werd het belangrijk dat het leven volgens striktere patronen verliep. De neiging van cellen om onbeperkt te delen werd van dan af onderdrukt door meer verfijnde genen.

Die neiging is echter niet verdwenen. Kanker krijgt een kans wanneer de mogelijkheden uit een ver verleden weer ontwaken. Niet alle wetenschappers zijn het hier echter mee eens. Zij denken dat een nadelige eigenschap nooit zoveel miljoenen jaren van evolutie had kunnen overleven. Hoe het ook moge zijn, het staat vast dat we diep in onze genen zullen moeten kijken als we kanker beter willen begrijpen en bestrijden.

Normale cellen en kankercellen



Tussen normale cellen en kankercellen bestaan verschillen op genetisch vlak. Maar ook onder de microscoop zijn verschillen te zien. Pat Kenny, National Cancer Institute.

Kanker, een ziekte met vele gezichten

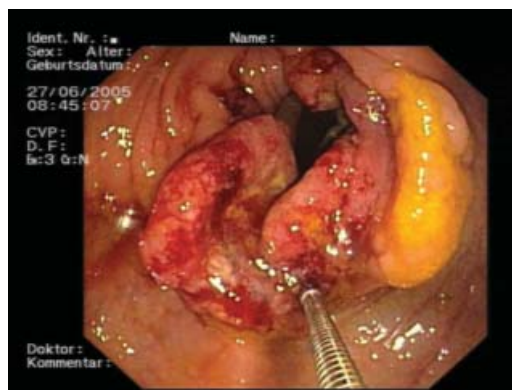
Ook binnenin tumoren bestaan verschillen en ook zij zijn het resultaat van genetische en andere invloeden. Het maakt een definitieve diagnose en dus ook de keuze van behandeling weer moeilijker. Vandaar het grote belang van een biopsie, het wegnemen van een stukje weefsel voor onderzoek. Het weefselmonster moet een weerspiegeling zijn van de samenstelling van de hele tumor, anders kunnen sommige celtypes ontsnappen aan therapie.

In vrijwel het hele lichaam van iemand met vergevorderde kanker treft men tumorcellen aan. Op de plaats waar circulerende tumorcellen aankomen, kunnen nieuwe haarden ontstaan, de uitzaaiingen of metastasen. Ze zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de sterfte door kanker. Het is dus ook erg belangrijk om de verschillen tussen de primaire (oorspronkelijke) en uitgezaaide tumoren beter te leren kennen – er kunnen in principe betere behandelingen uit voortvloeien. Wetenschappelijke gegevens over dit complexe onderwerp zijn echter zeer schaars en goede modelsystemen zijn niet zomaar beschikbaar.

Alsof dit alles nog niet ingewikkeld genoeg is, wordt het probleem ‘kanker’ niet bij iedereen op dezelfde manier ontdekt. Een eerste groep patiënten heeft last

van symptomen zoals vermoeidheid, bloedingen of opgezette klieren. Deze mensen ervaren kanker als een ziekte – ze zijn klinisch ziek. Maar een tweede groep is zich niet bewust van de ziekte. Men beschouwt hen niet als klinisch, maar wel als biomedisch ziek. Neem bijvoorbeeld een persoon die een langzaamgroeïende tumor heeft waar hij niets van merkt. De tumor wordt bij toeval ontdekt. Moet de betrokkene meteen worden behandeld en als gevolg daarvan ook alle bijwerkingen ondergaan? Vandaag de dag bestaat de kans dat men mensen die ‘biomedisch ziek’ zijn probeert te genezen van iets dat klinisch misschien nooit tot uiting zou zijn gekomen. Vandaar dat het heel moeilijk is om kanker precies te definiëren.

Een beter inzicht in kanker zonder zichtbare symptomen is dus gewenst. Hiervoor is er nood aan tumormerkers, stoffen die men in bloed of weefsel aantreft en die kenmerkend zijn voor bepaalde stadia van kanker. Dat kunnen bijvoorbeeld de zeer vroege stadia zijn. De Europese Commissie behandelde eind 2012 een reglementair kader hiervoor en het debat gaat nu verder in het Europees Parlement. Men besteedt ruime aandacht aan zowel de menselijke als de financiële aspecten. In tijden van crisis zijn de budgetten immers beperkt en ontstaan moeilijke discussies over de juiste gezondheidsprioriteiten.



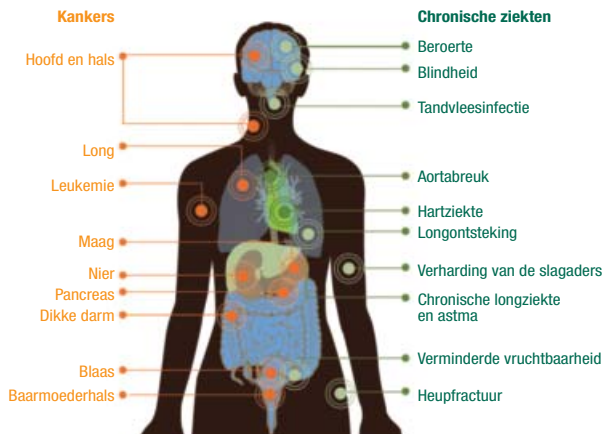
Een biopsie blijft belangrijk voor het stellen van een goede diagnose. Hier neemt men met behulp van het instrument onderaan op de foto een stukje weefsel weg uit een tumor in de dikke darm van een patiënt.

‘Nooit, nooit, nooit, nóóit opgeven.’

Winston Churchill, 1874-1965



Risico's verbonden aan roken



De dood zal j u oproken. Voor wie er nog niet van overtuigd is dat roken dodelijke kankers veroorzaakt. Foto Kai Schreiber, Creative Commons.

Roken kan schade veroorzaken in elk deel van het lichaam. Preventie is de boodschap. Niet roken dus. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Welke kankers komen het vaakst voor?

De meest voorkomende kankers bij Belgische mannen zijn, in dalende volgorde van frequentie: prostaatkanker, longkanker, dikkedarmkanker, blaaskanker en kankers van de lip en mond- en keelholte. Longkankers behoren in dit rijtje tot de meest dodelijke types. Er is eveneens een hoge mortaliteit (sterfte) bij twee kankers die gelukkig minder vaak voorkomen: pancreas- en leverkanker. Men ziet vergelijkbare patronen in de Europese Unie (EU) als geheel.

Bij Belgische vrouwen zijn de meest voorkomende kankers, in dalende volgorde van frequentie: borstkanker, dikkedarmkanker, longkanker, baarmoederkanker en kwaadaardige melanomen (huidkankers). Net zoals bij de mannen is er een hoge mortaliteit als gevolg van longkanker. Dit is tevens het geval voor eierstok-, pancreas- en leverkanker. En ook bij hen zien we dezelfde patronen in België als gemiddeld in de hele EU. Toch blijkt dat de incidentie (het v orkomen) van borstkanker in 2012 binnen de EU het hoogst was in België (147,5 gevallen per 100 000 inwoners). Dat is significant hoger dan het EU-gemiddelde (108,8). Na België komen Denemarken (142,8) en Frankrijk (136,6). In Europa heeft Bosnië-Herzegovina het laagste cijfer voor borstkanker (49,1).

Borstkankerincidentie in Europa, uitgedrukt als het aantal gevallen per 100 000 inwoners per jaar. EUCAN, Creative Commons.

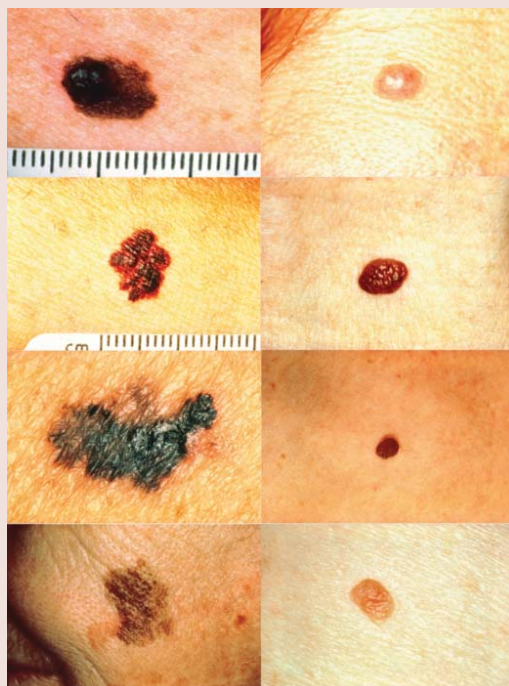
België is ook koploper wat de incidentie van blaaskankers betreft. Voor mannen en vrouwen samen was de incidentie in 2012 beduidend hoger dan het EU-gemiddelde. Tweede en derde op de lijst zijn Malta en Denemarken. In onze buurlanden Frankrijk en Groot-Brittannië liggen de cijfers behoorlijk lager. Deze gegevens zijn heel nuttig voor het beleid. Maar er rijzen meteen ook vragen. Hoe komt het dat borstkanker zoveel voorkomt in België? Vanwaar de grote verschillen in borst- en blaaskankerincidentie tussen België en sommige buurlanden? Meer gedetailleerde informatie over 24 kankertypes in 40 Europese landen is te vinden bij EUCAN (<http://eco.iarc.fr/eucan>).



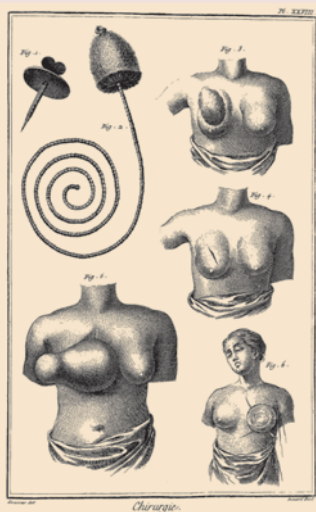
Welke kankers kan men tegenwoordig goed behandelen?

Het is moeilijk precieze cijfers over het succes van kankertherapie te geven omdat heel wat factoren meespelen, zoals leeftijd van de patiënt, algemene conditie en levensstijl, subtype en ontwikkelingsstadium van de kanker. Een courante maat is het percentage patiënten dat vijf jaar na de diagnose nog in leven is, de zogenoemde vijfjaarslevensverwachting. Men behaalt vrij goede therapeutische resultaten voor prostaatkanker, melanomen, en borst-, baarmoederslijmvlies- en blaaskanker. De resultaten zijn iets minder goed voor nierkanker, non-Hodgkinlymfomen en dikkedarmkanker. Ze zijn nog minder goed voor eierstokkanker en meestal slecht voor long- en pancreaskanker.

Hierbij is enige terughoudendheid nodig. Sommige 'positieve cijfers' zijn misleidend omdat ze afhankelijk zijn van het ontwikkelingsstadium van de kanker. Hoe verder de kanker geavanceerd is, hoe slechter de prognose (overlevingskans). Nemen we het voorbeeld van borstkanker. Bij zowel gelokaliseerde als plaatselijk gebleven ('regionale') borstkanker zijn de overlevingskansen na 5 jaar heel goed. Daartegenover is de behandeling van uitgezaaide borstkanker heel wat minder succesvol. Het is dus belangrijk behoedzaam met de cijfers om te gaan.



Een melanoom onderscheidt men van een normale moedervlek via de ABCD-regel. Links, van boven naar onder: melanomen hebben (A) een asymmetrische vorm, (B) een onregelmatige, gerafelde of ingekeepte rand, (C) een kleurschakering met verschillende tinten bruin, geelbruin of zwart en (D) een groter wordende diameter. Rechts ziet men van boven naar onder normale moedervlekken, zonder deze kenmerken. Ze zijn niet asymmetrisch, hebben een regelmatige rand, hun kleur is gelijkmatig en hun diameter blijft onveranderd. Foto's National Cancer Institute.



Borstkankerchirurgie in de 18e eeuw. Louis-Jacques Goussier, Encyclopedie Diderot en d'Alembert, Pl XXVIII.



Een melanoom is een kwaadaardige kanker van de melanocyten, de cellen die het pigment melanine produceren dat verantwoordelijk is voor de kleur van de huid. Op de foto een melanoom op de voetzool. Foto Kelly Nelson, National Cancer Institute.

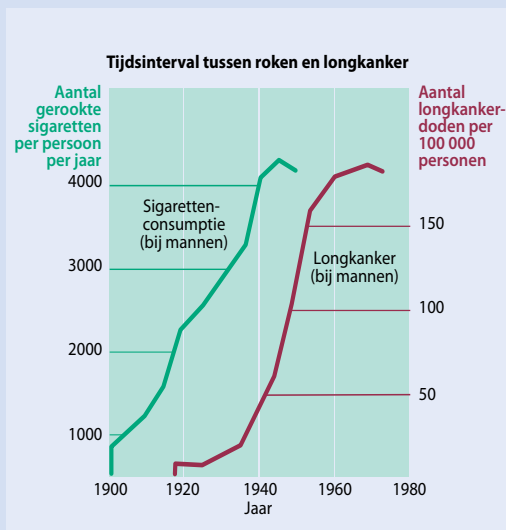


Irlmelanoom. Melanomen treft men vooral in de huid aan, maar ook soms in het oog. Foto Jonathan Trobe, University of Michigan Kellogg Eye Center, Creative Commons.

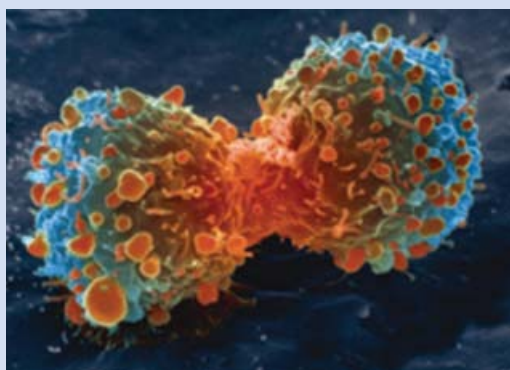
Welke kankertypes weerstaan behandeling?

Ondanks de enorme inspanningen en de vooruitgang in het fundamenteel en klinisch kankeronderzoek blijven de meeste geavanceerde, agressieve kankers ongeneesbaar. Longkanker blijft in de westerse wereld de kanker die verantwoordelijk is voor het grootste aantal dodelijke slachtoffers (in België voor 2012: 7179 doden). Gelukkig neemt de mortaliteit bij mannen af sinds 1990. De piek in het gebruik van tabak deed zich immers voor in de jaren 1960. Helaas neemt het aantal slachtoffers onder de vrouwen nog toe, want zij zijn door de bank genomen later begonnen te roken. Tabak wordt eveneens heel snel de leidende oorzaak van kanker in Azië.

Als het verwijderen van een tumor niet mogelijk is door middel van chirurgie, heeft men de keus tussen radiotherapie (bestraling), chemotherapie (systemische behandeling met medicijnen), hormoontherapie (voor sommige kankers), en doelgerichte therapie (zie verder) waarmee men selectief de kankercellen doodt. In de praktijk pakt men de meeste kankers aan met een combinatie van verschillende therapieën, waardoor de kans op succes vergroot. Behandeling van kanker met een medicijn kan enkel effectief zijn als zijn concentratie in of rond de tumorcellen voldoende hoog is. In werkelijkheid is deze lokale concentratie vaak verre van optimaal. Dit is te wijten aan factoren die eigen zijn aan de tumor, zoals veranderingen in het vaatstelsel, toegenomen hydrostatische druk en veranderingen in de micro-omgeving van de cellen, waardoor het geneesmiddel moeilijker ter plaatse raakt. Een te lage concentratie van de stof geeft sommige tumorcellen de tijd om resistentie (ongevoeligheid voor behandeling) te ontwikkelen. Ze ontsnappen dan aan de behandeling, met alle gevolgen van dien. Therapeutische resistentie is een heel belangrijk probleem en vele onderzoeksgroepen focussen erop.



Verband tussen roken en longkanker bij Amerikaanse mannen. Op de grafiek is een identieke evolutie te zien in de sigarettenconsumptie en het aantal gevallen van longkanker tussen 1900 en 1980. Isaac Sanolnacov, National Institutes of Health.



Longkankercel tijdens het celdelingsproces. Onbeheerste deling is een belangrijk kenmerk van kankercellen. Foto National Institutes of Health.

In onze cellen zetelt de drang om te leven en te overleven, te zoeken, te experimenteren en te strijden.

Albert Claude (1898-1983),
Belgisch Nobelprijswinnaar



Contrast-CT-scan van een slokdarmkanker. Foto Saltanat, Creative Commons.



Een carcinoïde is een traaggroeiende tumor van het neuro-endocrien systeem, wat betekent dat de tumor ontstaat in de cellen van het zenuwstelsel en het hormonaal systeem. Op de foto een carcinoïde van de darmen. Deze kanker is verschillend van de aandoening die men dikkedarmkanker noemt. Foto Almazi.

Vroegtijdige opsporing van kanker via screening: voordelen en beperkingen

Opsporing van de meeste kankers is grotendeels afhankelijk van medische beeldtechnieken zoals de 'computed tomography scan' (CT-scan) voor longkanker, mammografieën (specifieke röntgenopnamen van de borsten) voor borstkanker en ultrasone technieken en CT-scans voor eierstokkanker. De vooruitgang in de ontwikkeling van die technieken laat toe om heel kleine letsels vast te stellen, maar meteen neemt ook het aantal onterecht positieve (vals-positieve) resultaten toe. Soms detecteert men een 'tumor' die er eigenlijk geen is. Er zijn dus meer ingrepen (bijvoorbeeld biopsie) vereist om een onduidelijke diagnose te stellen. Daarnaast gebruikt men testen zoals het vaginaal uitstrijkje voor baarmoederhalskanker (Pap-test) en een immunochemische test voor dikkedarmkanker (FOBT).

In ons land bestaan screeningprogramma's voor borstkanker en baarmoederhalskanker en binnenkort ook voor dikkedarmkanker. Vroegtijdige kankeropsporing via screening van bepaalde bevolkingsgroepen lijkt op het eerste gezicht alleen maar voordelen te hebben. Men moet er zich echter voor hoeden mensen met een laag risicoprofiel onnodig te screenen

en eventueel te behandelen. Daarom moet een goed opsporingssysteem aan strikte voorwaarden voldoen. Massascreening is dus geen eenvoudig concept.

Om te beginnen beschikt men niet altijd over een doeltreffende test. Laten we het geval van prostaatkanker als voorbeeld nemen. Het is een kanker met een hoge incidentie (360 000 gevallen in de EU-landen in 2012). Anderzijds is het een aandoening die meestal traag evolueert. In het bloed komt prostaatspecifiek antigeen (PSA) voor, een eiwit waarvan de concentratie verhoogd is bij iemand met prostaatkanker. PSA lijkt daardoor bruikbaar voor screening op prostaatkanker. Maar klopt dit wel? Uit onderzoek blijkt dat massascreening op basis van PSA het aantal prostaatkankerdoden weinig of niet zou doen dalen. Bovendien zou men bij een behoorlijk aantal personen onderzoeken en behandelingen moeten beginnen die ook schade kunnen veroorzaken. Een aantal behandelingen zou men op basis van de screeningresultaten zelfs onnodig opstarten. Kortom, de voordelen van PSA-screening zouden niet opwegen tegen de verwachte nadelen, voor wie geen diagnose 'prostaatkanker' heeft gekregen of er niet voor behandeld wordt. De PSA-test is daarentegen wél efficiënt voor opvolging van de evolutie van prostaatkankerpatiënten onder behandeling.

Het groeiende belang van tumormerkers

Tumormerkers zijn stoffen, meestal antigenen, die typerend zijn voor specifieke kankers of bepaalde stadia ervan. Ze komen voor in lichaamsvloeistoffen of in weefsels en zijn in principe bruikbaar voor het aantonen van kankers in een vroeg stadium, op een moment dat men nog met succes actie kan ondernemen. Een ideale test met merkers moet relatief goedkoop zijn. Tumormerkers kunnen bijdragen tot classificatie van tumoren in verschillende moleculaire subtypes. Men kan ze ook gebruiken voor het opvolgen van het effect van de behandeling van patiënten. In de toekomst zullen tumormerkerstrategieën toelaten specifieke subgroepen van patiënten te herkennen die in aanmerking komen voor nieuwe therapieën. Hiervoor is het nodig de internationale samenwerking te stimuleren voor de ontwikkeling van klinische toepassingen en voor de standaardisatie van merkers.

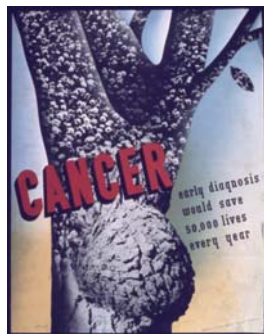
Onderzoek naar merkers is volop aan de gang. Op dit ogenblik zijn al een aantal tumormerkers uit het bloed in gebruik, onder meer de eiwitten CA125 voor eierstokkanker, CA19-9 voor pancreaskanker, CEA voor dikkedarmkanker en PSA voor prostaatkanker. Een heel geschikte merker in de klinische praktijk is

α -foetoproteïne (AFP) voor diagnose en follow-up van kiemceltumoren. Neuron-specifiek enolase (NSE) gebruikt men als merker voor kleincellige longkanker. Veel merkers zijn echter niet gevoelig of specifiek genoeg voor de opsporing van vroege stadia en laten geen onderscheid toe tussen agressieve en traag groeiende tumoren.

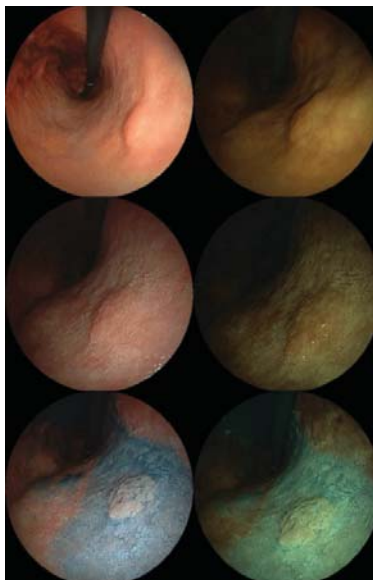
Doelgerichte therapieën, nieuwe wapens in de strijd

In doelgerichte kankertherapieën ('targeted therapies') gebruikt men stoffen die op een heel specifieke manier een halt toeroepen aan de groei en verspreiding van kankercellen. Ze belemmeren de activiteit van bepaalde moleculen die essentieel zijn voor tumorgroei en -ontwikkeling. Dat zijn de moleculaire doelwitten. Voor de term 'targeted' bestaat geen accuraat equivalent in het Nederlands. We hadden het neologisme 'doelwitgerichte' kunnen hanteren, maar in deze tekst hebben we gekozen voor 'doelgerichte' in de letterlijke betekenis, niet te verwarren met de triviale betekenis van het woord.

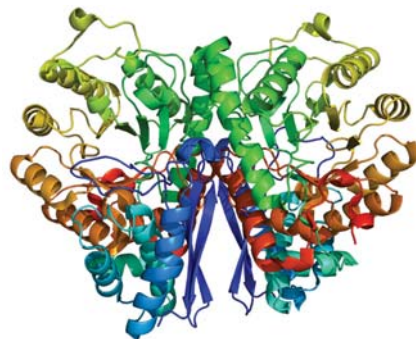
De nieuwe behandelingswijzen focussen op moleculaire en cellulaire veranderingen of abnormaliteiten



Poster van de Amerikaanse overheid, 1943-1945. Men is zich al lang bewust van het belang van vroege opsporing van kanker. Foto U.S. National Archives and Records Administration.



Endoscopische opnamen van een vroeg stadium van maagkanker. Specifieke en gevoelige tumormerkers voor het aantonen van vroege stadia van kankers zijn dringend gewenst. Foto Med Chaos, Creative Commons.



Ruimtelijke structuur van de tumormerker neuron-specifiek enolase (NSE). NSE is nuttig om kleincellige longkanker aan te tonen. Emw, Creative Commons.

die karakteristiek zijn voor kankercellen. Daardoor zijn ze effectiever dan andere therapieën en veroorzaken ze minder zijdelingse schade aan gezonde cellen. Men heeft de laatste jaren vele biochemische paden ontdekt die ontregeld zijn in sneldelende tumorcellen, waardoor men telkens nieuwe doelwitten kon identificeren. Een aantal doelgerichte kankertherapieën zijn al goedgekeurd voor klinisch gebruik en een hele reeks andere worden op dit ogenblik klinisch of preklinisch getest. Het is de bedoeling ze alleen te gebruiken of in combinatie met andere doelgerichte therapieën of chemotherapie.

Ze kunnen hun werking uitoefenen door:

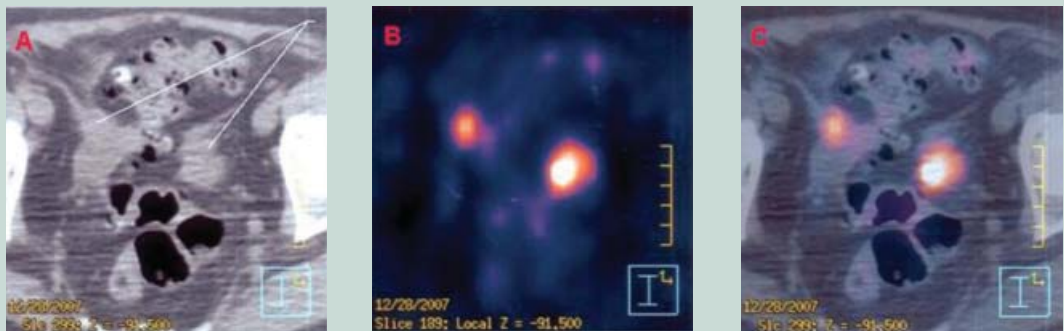
- celdelingssignalen te hinderen
- de ontwikkeling van bloedvaten (angiogenese) in tumoren af te remmen
- de geprogrammeerde celdood (apoptose) van kankercellen te bevorderen
- het menselijk immuunsysteem te stimuleren om kankercellen te vernietigen (immunotherapie)
- medicijnen ter plaatse bij de tumor af te leveren

Op dit ogenblik zijn **monoklonale antilichamen (mAbs)** en **tyrosinekinase-inhibitoren (TKI's)** de belangrijkste twee ingrediënten van doelgerichte

Naar een nieuwe geneeskunde

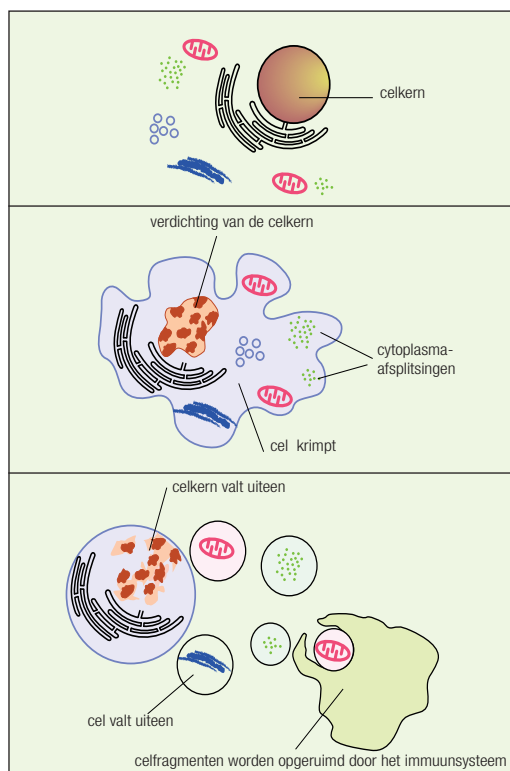
Men gaat ervan uit dat de medische praktijk in de komende 20 jaar eerder de gezondheid van een persoon zal managen dan de ziekte van een patiënt. Deze nieuwe vorm van geneeskunde zal voornamelijk gekenmerkt zijn door een systemische (het gehele lichaam betreffende) benadering van de mens en door het gebruik van nieuwe technologieën zoals tumormerkertesten. Men hoopt er de levenskwaliteit radicaal mee te verbeteren. Deze geneeskunde zal veeleer vooruitzien dan reageren. Diagnose, behandeling en preventie zal men bij individuele patiënten als een geheel bekijken. Dit noemt men gepersonaliseerde en geïntegreerde geneeskunde.

Gepersonaliseerde oncologie brengt het recht op zorg naar de juiste kankerpatiënt op het juiste moment, zodat het eenvoudiger wordt om doeltreffend te behandelen. De essentie van gepersonaliseerde kankeropsporing en -opvolging ligt in het gebruik van tumormerkers. Merkers die toelaten het beloop van de ziekte of de vroege respons op een behandeling te voorspellen worden van het grootste belang. Op dit ogenblik helpen beeldvormingstechnologieën zoals CT en 'positron emitted tomography' (PET) al de vroege opsporing en behandeling van kankers te verbeteren, maar ook in dit domein verwacht men nog grote vooruitgang.

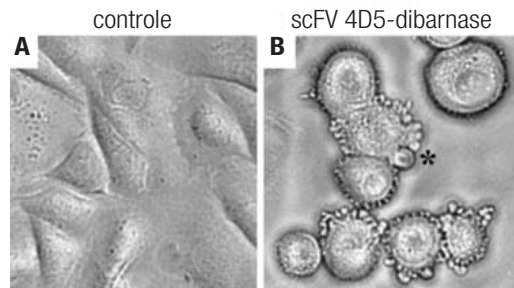


PET-CT-scan van het bekken van een 69-jarige vrouw met metastasen. Foto A is een CT-scan, gebaseerd op röntgenopnamen. Foto B is een PET-scan, die de ruimtelijke verdeling geeft van plaatsen met hoge metabolische activiteit, zoals kankercellen. Foto C is een PET-CT-scan, die foto's A en B combineert. In beide technieken worden heel veel opnamen van dwarsdoorsneden van het lichaam gemaakt. Zo kan men twee- en driedimensionale beelden reconstrueren waarop de tumoren te zien zijn, op een realistische manier gepositioneerd ten opzichte van de organen. PET-CT-scans kan men met één enkel toestel maken. Foto's Renato M.E. Sabbatini, Creative Commons.

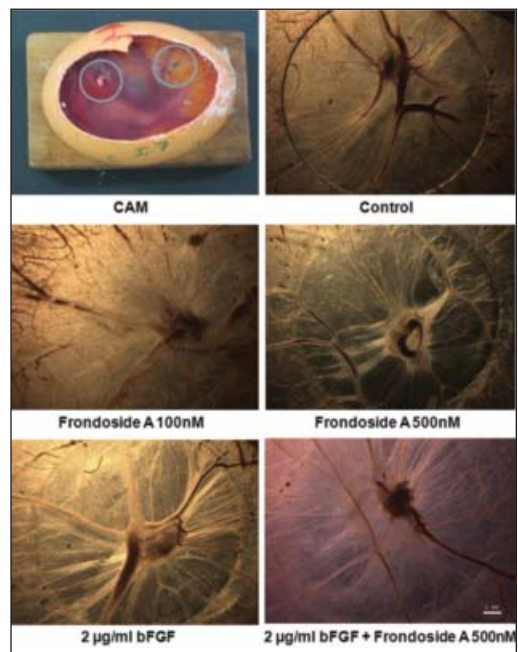
therapieën die beschikbaar zijn voor klinische toepassing. Deze therapieën hebben de behandeling van miljoenen patiënten significant verbeterd. Desondanks is er nog een zeer lange weg af te leggen. Conventionele chemotherapie vormt nog steeds de ruggengraat van de huidige behandelingsmogelijkheden. Zelfs na de introductie van de huidige monoklonale antilichamen en TKI's zijn cruciale problemen zoals chemoresistentie en terugval nog lang niet van de baan. Het toekomstige succes van doelgerichte therapieën zal afhangen van strategieën om deze obstakels te overwinnen. De aard en de werking van mAbs en TKI's worden hieronder toegelicht.



Het verloop van apoptose of geprogrammeerde celdood, schematisch weergegeven. Bij normale cellen wordt dit mechanisme op een gegeven moment in gang gezet om de groei onder controle te houden. Bij sommige kankers is de apoptose uitgeschakeld, waardoor de groei onbeperkt doorgaat. Emma Farmer.



*Alle cellen beschikken over een mechanisme bestaande uit een ketting van biochemische processen die hun eigen dood inluiden wanneer de groei van het weefsel beperkt moet worden. Dit is apoptose of geprogrammeerde celdood. Bij sommige kankertypes is de apoptose geblokkeerd, waardoor de cellen niet tijdig afsterven en het weefsel blijft groeien. Links onbehandelde kankercellen. Rechts kankercellen behandeld met een experimenteel medicijn (scFV 4D5-dibarnase) dat de blokkade opheft en de apoptose op gang brengt. Kenmerkend zijn de bolvormige cytoplasma-afsplittingsingen (aangeduid met *). Foto Edelweiss, Balandin, Ivanova et al., PLoS ONE 2008, Creative Commons.*

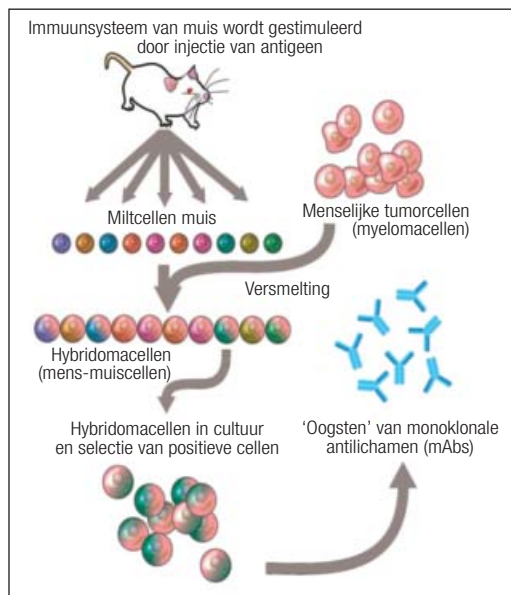


Angiogenese is de ontwikkeling van bloedvaten vanuit bestaande bloedvaten. Voor tumoren is de vorming van nieuwe bloedvaten van levensbelang. Remt men dit proces af, dan belemmert men de groei van de tumor. Anti-angiogenese-activiteit kan men nagaan met behulp van in-vivotesten. Hier ziet men hoe toenemende concentraties van een experimenteel anti-angiogenesemiddel de vorming van bloedvaten in de vliezen van een kippenei afremmen. Foto's Attoub, Arafat, Gélaude et al., PLoS ONE 2013, Creative Commons

Monoklonale antilichamen: recht op het doel af

Monoklonale antilichamen zijn antilichamen die aangemaakt worden door één enkele kloon van B-lymfocyten (een bepaald type witte bloedcellen). MAbs vormen bijgevolg één enkel, puur type van antilichamen, dat zich dan ook specifiek aan één type van antigeen bindt. De Argentijn César Milstein en de Duitser Georg Köhler verrichtten baanbrekend immunologisch onderzoek dat tot de mogelijkheid heeft geleid mAbs in het laboratorium te bereiden. Milstein en Köhler kregen er in 1984 samen met Niels Jerne de Nobelprijs voor Fysiologie of Geneeskunde voor.

Op dit ogenblik zijn een aantal mAbs goedgekeurd door de Amerikaanse 'Food and Drug Administration' (FDA) voor de behandeling van verschillende vaste tumoren en bloedkankers. Het eerste therapeutisch antikanker-antilichaam was rituximab (Rituxan®), voor de behandeling van B-cel-lymfomen (1997). Tegen bijna elk type kanker worden de mogelijkheden van mAbs als medicijn onderzocht in klinische studies. MAbs kan men op minstens vier verschillende manieren inzetten tegen kanker.



Men produceert monoklonale antilichamen (mAbs) in het laboratorium via de zogenoemde hybridomatechnologie. Hybridomacellen zijn mens-muiscellen. Sommige mAbs gebruikt men in doelgerichte kankertherapieën. Adenosine, Creative Commons.

(1) MAbs maken de kankercel 'zichtbaarder' voor ons immuunsysteem. Het immuunsysteem valt indringers zoals virussen aan en probeert ze te elimineren. Het slaagt er echter niet altijd in kankercellen als vijand te herkennen. Een mAb wordt zo ontworpen dat het zich rechtstreeks op geselecteerde onderdelen van de kankercel kan hechten. Op deze manier 'merkt' het antilichaam de kankercel. Het immuunsysteem heeft het hierdoor gemakkelijker de cel te herkennen. Dit is wat bijvoorbeeld rituximab doet.

(2) MAbs kunnen ook groeifactoren blokkeren. Groeifactoren zijn chemische stoffen die zich hechten aan receptoren van zowel normale cellen als kankercellen. Ze zetten de cellen tot groei aan. Sommige kankercellen maken extra kopieën van de groeifactorreceptoren aan. Daardoor groeien ze sneller dan normale cellen. MAbs kunnen de receptoren buiten werking stellen en verhinderen dat het groeisignaal functioneert.

(3) Bepaalde mAbs belemmeren de angiogenese, de groei van nieuwe bloedvaten. De groei van kankercellen is afhankelijk van de aanvoer van zuurstof en voedingsstoffen via de bloedvaten. Kankercellen zijn



*César Milstein (1927-2002).
Foto Corbin O'Grady
Studio / Science Photo Library.*



Ruimtelijke structuur van rituximab, een monoklonaal antilichaam (mAb) dat men inzet tegen sommige kankertypes, zoals B-cel-lymfomen.

CATHERINE COUBERGS, KATRIEN STRUYVEN, NADINE ENGELS, WOUTER COOLS, KRISTINE DE MARTELAER

BINNENKLASDIFFERENTIATIE

LEERKANSSEN VOOR ALLE LEERLINGEN

Verschillen tussen leerlingen zijn eerder regel dan uitzondering. Om positief om te gaan met deze verschillen tussen leerlingen (in de klas) en om iedere leerling in de klas maximale leerkansen te kunnen bieden, is differentiatie wenselijk. Deze praktijkgerichte literatuurstudie richt zich op de effectiviteit en efficiëntie van die didactische werkvormen die zich focussen op het ontwikkelen van maximale leerkansen voor alle leerlingen.

Er zijn twee manieren om met verschillen tussen de leerlingen in de klas om te gaan. Enerzijds door op maat van kleine groepen en/of individuen onderwijs te geven (divergeren), anderzijds door diversiteit samen te brengen (convergeren), zodat de verschillen tussen de leerlingen complementair werken. Het boek maakt de lezer vertrouwd met verschillende didactische werkvormen die er vandaag voorhanden zijn om differentiërend te werken en de wijze waarop deze kunnen omgaan met verschillen tussen leerlingen.

Online worden uitgewerkte praktijkvoorbeelden aangereikt. Dit boek levert informatie vanuit wetenschappelijke literatuur en voorbeelden vanuit reële klassen aan voor het vormgeven van een leeromgeving die aan de slag gaat met de mogelijkheden van elke leerling.

ISBN 978 90 334 9194 8 // 2013 // 104 blz. // 15,50 EUR



“(De verschillende vormen van differentiatie) worden ook bijzonder nauwkeurig uitgelegd. Daarnaast zijn er didactische steekkaarten die online beschikbaar zijn. Leerkrachten kunnen hier zeker inspiratie opdoen. Wat ik bijzonder interessant vind, is het verband tussen differentiatie en evaluatie (...) Het boek zelf is een verzorgde uitgave. Er is duidelijk veel aandacht besteed aan de vormgeving van dit boek”

- Guygonne Borrey in Eureka / Letop -

Bestel dit boek via www.uitgeverijacco.be of mail uw bestelling, naam en adres naar bestelling@acco.be, met vermelding van de referentie “tijdschrift Mens” of kom naar één van onze boekhandels.

Acco Leuven
Maria-Theresiastraat 2-4
3000 Leuven
016/26 11 00

Acco Antwerpen
Prinsstraat 21
2000 Antwerpen
03/226 64 02

Acco Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 105
9000 Gent
09/235 73 00

GEERT VAN DEN EIJNDEN, KAAAT JANSEN

BINNENKLASDIFFERENTIATIE

LEERKANSEN VOOR ALLE LEERLINGEN

Een belangrijke presentatie op komst? En je wil graag fris uit de hoek komen? De wereld verlossen van **doodsaai presentaties**?

Dan hebben we goed nieuws.

Tien presentatietips en een digitale speeltuin.

Dat ligt vandaag in de aanbieding. Simpele - en iets minder simpele - tips & tricks om je presentatie de schwing te geven die je publiek verdient.

Want goed presenteren, dat kan je leren.

Wil je verrassen? En de eeuw veranderen in grote ogen? Duik dan de digitale speeltuin in: Prezi, Slidrocket, Vuvox, ... Nieuwe presentatiesoftware waarmee je SNEL INDRUKWEKKENDE SLIDES kan maken: zwetend, vloekend en lachend. Graag stomen we je klaar voor PRESENTEREN MET IMPACT. Volg de wegwijzers in dit boek én leer presenteren als een 'young professional'.

ISBN 978 90 334 9188 7 // 2013 // 104 blz. // 17,50 EUR



“Het perfecte tegengif voor Death by PowerPoint.”

Clo Willaerts, internetspecialist.



Bestel dit boek via www.uitgeverijacco.be of mail uw bestelling, naam en adres naar bestelling@acco.be, met vermelding van de referentie "tijdschrift Mens" of kom naar één van onze boekhandels.

Acco Leuven
Maria-Theresiastraat 2-4
3000 Leuven
016/26 11 00

Acco Antwerpen
Prinsstraat 21
2000 Antwerpen
03/226 64 02

Acco Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 105
9000 Gent
09/235 73 00

MENS komt naar je toe!

MILIEU EDUCATIE NATUUR SAMENLEVING

Christiaan Thoen, bioloog, ondervoorzitter van Bio-MENS vzw en coauteur van MeNS brengt de nieuwe updates van wetenschappelijke, technologische en milieugebonden fenomenen naar je school of vereniging.

Biodiversiteit in de knoei

Het leven op aarde staat onder zware druk. De mens is hier vaak de grote boosdoener. Overall krijgt de biodiversiteit zware klappen door klimaatopwarming, uitheemse soorten, habitatfragmentatie, vervuiling en overexploitatie. Deze lezing schetst een beeld van al deze bedreigingen die het leven op aarde zwaar hypothekeerden.

Eet je gezond!

De Westerse consument stelt hoge eisen. Vlees moet mals, sappig, goedkoop, 100% veilig en steeds beschikbaar zijn. Anderzijds neemt de consument serieuze risico's door het eten van te veel verzadigde vetten. Door een evenwichtig voedingspatroon en een gezond levenswijze kan hij het risico op hart- en vaatziekten beperken. Deze lezing geeft een wetenschappelijk antwoord op de nieuwste inzichten rond cholesterol en het hele atheroscleroseverhaal en bespreekt hierbij de actuele voedingsadviezen.

Exoten in opmars

Onze aarde is een groot dorp geworden. Overall laten we onze globale voetsporen achter. Landbouwgewassen en vee verhuizen al decennia mee met de mens, maar ook allerlei andere vreemde soorten en ziekteverwekkers. 10% van deze exoten evolueert tot invasieve soort en zorgt ervoor dat inheemse soorten moeten plaatsruimen. Gelukkig worden er in ons land duurzame initiatieven opgezet om de meest agressieve soorten een halt toe te roepen.

Bijenzaken aan ons hoofd

Bijen vormen zowel een ecologische al economische meerwaarde. Ze spelen een cruciale rol in de voedselvoorziening van mens, plant en dier. De bijenpopulatie gaat echter aanzienlijk achteruit. Deze lezing geeft aan waarom dit insect zo belangrijk is in onze voedselketen en wat we kunnen ondernemen om de bijenpopulatie te behouden.

Doelgroep: scholen (vanaf het 4de jaar SO), verenigingen en instellingen

Kostprijs: 125 euro per lezing (excl. verplaatsingskosten)

Datum: vrij te kiezen in functie van beschikbaarheid

Duur: 2 lesuren

Info en inschrijvingen

Bio-MENS vzw

Herrystraat 8b, 2140 Antwerpen

Tel 03 609 52 30

E-mail contact@biomens.eu

www.biomens.eu



DE JONGE BAEKELAND ²⁰¹³



'De Herkauwers' van het Gemeentelijk Technisch Instituut uit Londerzeel stelden hun autonome hoevewijk voor, een passiefboerderij op maat van hun eigen dorp.



De meisjes van 'Agriterrazza' van het Heilige Drievuldigheidscollege uit Leuven stelden voor om de boerderij naar de stad te verhuizen. Ze brachten een knappe maquette mee van hun landbouwterrassen.



De leerlingen van 'Next Generation of Science' van het Technisch Instituut Don Bosco uit Hoboken brachten een prototype van de 'Hector Travis' mee, een energiezuinig en milieuvriendelijk alternatief voor de huidige generatie tractors.



'De Atlantïërs' van het Virgo Sapiensinstituut uit Londerzeel bedachten een alternatieve boerderij op het water. Zij kweken in de toekomst groenten in grote bollencomplexen op zee.



De 'Desert Farmers' van het Heilige Drievuldigheidscollege uit Leuven willen de boerderij in de toekomst naar de woestijn verhuizen. Ze brachten een knap schaalmodel mee van hun woestijnboerderij.



'De Bovenstaanders' van het Heilige Hartcollege uit Wezembeek-Oppem kaarten de stijgende energieprijzen en de dalende beschikbaarheid van landbouwgrond aan. Ze brachten biogas, de computer en landbouwvelden bovenop stallen als oplossing.

Op 3 mei 2013 vond de finale van de vijfde editie van De Jonge Baekeland plaats in de Nationale Plantentuin te Meise. De wedstrijd stond in het teken van het thema 'Boerderij van de toekomst'. Zes finalistengroepen uit de derde graad secundair onderwijs stelden hun werk voor en namen deel aan een themagericht debat.



De jury bestond uit specialisten uit verschillende domeinen.



De jongeren debatteerden met de jury en het publiek rond het thema van de wedstrijd 'Boerderij van de toekomst.'



De prijsuitreiking gebeurde in aanwezigheid van 'Schoonste Boerin van Vlaanderen' Ellen Vaneynde.

De jubileumeditie van De Jonge Baekeland werd gewonnen door de leerlingen van GTI Londerzeel. Op de 2de en 3de plaats eindigden de 2 finalistengroepen van het Heilige Drievuldighedscollège. 'Agriterazza' eindigde 2de, de 3de plaats was voor de 'Desert Farmers'. De Nationale Loterij schonk in totaal 2500 euro aan deze 3 finalistengroepen.

MENS komt naar je toe!

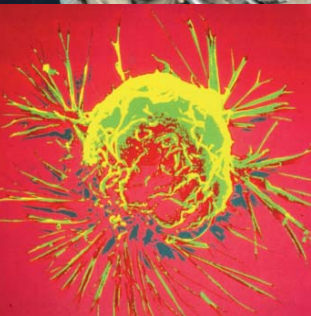
MILIEU EDUCATIE NATUUR SAMENLEVING



Technologie voorbij de grenzen van het kleine: spelen met atomen en genen

'Small is beautiful and is changing our life'.

Spelen met atomen en genen? Nano- en biotechnologie op volle toeren. Nieuwsgierig? Nodig MeNS uit en we nemen je mee naar een fascinerende technowereld in 2030 met talrijke innovatieve, duurzame en verrassende toepassingen.



Kanker, de vijand binnenin

Jaarlijks krijgen wereldwijd meer dan tien miljoen mensen te horen dat ze kanker hebben. Momenteel is de ziekte zelfs de meest voorkomende doodsoorzaak in de westerse wereld. Deze lezing geeft echter ook aan dat er ook goed nieuws is. Wereldwijd wordt gezocht naar nieuwe inzichten in tumorgroei, opsporingsmethoden en behandelingen. Dankzij nieuwe biomedische en technologische innovaties worden de ontstaansmechanismen van kanker verder ontrafeld.



Biomimicry, de natuur als leermeester voor duurzame innovaties

NIEUW

Als je wil innoveren, richt je best de spots op Moeder Natuur. Miljoenen levende organismen kunnen je daarbij helpen want ze herbergen 'een design van het leven' voor het menselijk vernuft. Biomimicry probeert de beste slimmigheidjes in de natuur op te sporen en te vertalen naar technische innovaties voor onze eigen menselijke economie en samenleving. Klittenband, zelfhelende plastics, bionische auto's: drie van de ontelbare voorbeelden waarvoor de mens zijn inspiratie zocht in de natuur.

Extra: Deze lezing sluit perfect aan bij het thema van de 6de editie van De Jonge Baekeland (zie achterpagina). Nodig MeNS uit en begin alvast met een stevige basis aan je werkstuk!

Doelgroep: scholen (vanaf het 4de jaar SO), verenigingen en instellingen

Kostprijs: 125 euro per lezing (excl. verplaatsingskosten)

Datum: vrij te kiezen in functie van beschikbaarheid

Duur: 2 lesuren

Info en inschrijvingen

Bio-MENS vzw

Herrystraat 8b, 2140 Antwerpen

Tel 03 609 52 30

E-mail contact@biomens.eu

www.biomens.eu

JOHAN DEHANDSCHUTTER

STERK STARTEN

SURVIVALKIT VOOR DE NIEUWE LEERKRACHT

Wie in het onderwijs begint, krijgt het van bij de start hard te verduren. Het is geen werkteerrein waarop je langzaam mag groeien. Om zijn toekomstkansen in de nieuwe school veilig te stellen, moet de beginnende leerkracht zich in de veeleisende werkomgeving staande houden en van bij de start een goede indruk maken op de vele betrokkenen.



Gelukkig beschikt de startende leerkracht hiertoe over een aantal krachtige instrumenten. Dit boek biedt hem inzichten en strategieën om van die instrumenten efficiënte middelen te maken om zijn doel te bereiken. Ze zijn gericht op leerkrachten van het secundair onderwijs en komen van een collega met meer dan 30 jaar ervaring als leerkracht. De schrijver is mentor-coach van zijn school sinds 2005.

Starten in een nieuwe school is als beginnen aan een jungletocht. Iemand die zich daar aan waagt, is sterk gebaat met concrete tips die voortspruiten uit terreinkennis en ervaring. Dit boek is een praktisch overlevingspakket dat focust op veel meer factoren dan de klassieke startbrochure. Het staat aan de zijde van de starter en kijkt met hem naar de vele elementen die hem kunnen maken of kraken.

In dit overlevingspakket zitten 11 gereedschappen, elk met een bijhorende gebruiksaanwijzing. De survival kit toont de gebruiker hoe hij krediet kan verwerven en behouden op zijn nieuwe school. Het wil hem vervullen met zelfvertrouwen en zin om er in zijn boeiende onderwijsopdracht tegenaan te blijven gaan.

Extra verhalen, tips en tricks vindt u op www.sterkstarten.be.

ISBN 978 90 334 9189 4 // 2013 // 96 blz. // 19,50 EUR

“Iedere ervaren leerkracht, directie, inspectie, lerarenopleider zal dit boek zien als een waardevolle bijdrage, het opvullen van een leemte en een aanrader voor beginnende leerkrachten.”

- Joep Gorinsek, docent HUBrussel -

Bestel dit boek via www.uitgeverijacco.be of mail uw bestelling, naam en adres naar bestelling@acco.be, met vermelding van de referentie “tijdschrift Mens” of kom naar één van onze boekhandels.

Acco Leuven
Maria-Theresiastraat 2-4
3000 Leuven
016/26 11 00

Acco Antwerpen
Prinsstraat 21
2000 Antwerpen
03/226 64 02

Acco Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 105
9000 Gent
09/235 73 00

HILDE VAN HOUTE, BEA MERCKX, JAN DE LANGE,
MELISSA DE BRUYKER

ZIN IN WETENSCHAPPEN, WISKUNDE EN TECHNIEK

LEERLINGEN MOTIVEREN VOOR STEM

In deze praktijkgerichte literatuurstudie gaan de auteurs op zoek naar educatieve aanpakken die de interesse, de motivatie, de nieuwsgierigheid en het zelfvertrouwen van meisjes en jongens (8-16 jaar) voor wetenschap, techniek en wiskunde aanwakkeren en die een blijvend effect hebben op hun leerprestaties.

Het boek wil leraren wetenschappen, wiskunde en techniek inspireren bij hun onderwijspraktijk. De recentste wetenschappelijke inzichten op het gebied van wetenschappen-, wiskunde- en techniekonderwijs worden verrijkt met tal van praktijkvoorbeelden die bruikbaar zijn in de concrete klaspraktijk. De studie is ook bruikbaar voor directies, pedagogische begeleiders en onderwijsonderzoekers.

Het boek behandelt vier kernvragen:

- Wat wil je bereiken met wetenschaps-, wiskunde- en techniekonderwijs?
- Hoe kun je wetenschap, wiskunde en techniekonderwijs vorm geven in de klas?
- Welke invloed hebben persoonlijke kenmerken zoals gender, het prestatieniveau en de leerstijl van de leerling op de interesse en motivatie voor wetenschap, wiskunde en techniek?
- Ten slotte: Wat is de rol van de leraar in dit alles?

ISBN 978 90 334 9195 5 // 2013 // 232 blz. // 19,50 EUR



“Ik heb het boek bijna in een ruk uitgelezen, boeiend. De visies beschreven in het boek, zijn nu precies de benaderingen die ik volg bij de uitwerking van het wetenschappelijk onderwijs in Afghanistan. Het boek structureert mijn ideeën en is zeer waardevol voor de ondersteuning van het wetenschapsprogramma dat ik opstel voor de leerkrachtenopleiding in Afghanistan.”

- Hilde Lemey, adviseur basisonderwijs Kabul, Afghanistan -

Bestel dit boek via www.uitgeverijacco.be of mail uw bestelling, naam en adres naar bestelling@acco.be, met vermelding van de referentie “tijdschrift Mens” of kom naar één van onze boekhandels.

Acco Leuven
Maria-Theresiastraat 2-4
3000 Leuven
016/26 11 00

Acco Antwerpen
Prinsstraat 21
2000 Antwerpen
03/226 64 02

Acco Gent
Sint-Pietersnieuwstraat 105
9000 Gent
09/235 73 00

in staat via groeifactoren signalen te geven die de vorming van bloedvaten binnen de tumor stimuleren. MAbs die men hiervoor ontworpen heeft, blokkeren deze groeifactoren en verhinderen op die manier de bloedtoevoer naar de tumor. Het resultaat is dat de tumor klein blijft. Heeft de tumor al een netwerk van bloedvaten, dan kan een blokkade van de groeisignalen resulteren in afstervende bloedvaten en een krimpende tumor.

(4) MAbs brengen straling ter plaatse. Wil men kankercellen behandelen via radiotherapie, dan bestraalt men onvermijdelijk ook steeds gezond weefsel. Bindt men echter een radioactief deeltje aan een mAb dat specifiek tegen een kankercel gericht is, dan brengt men de straling uitsluitend op de plaats waar het nodig is. De meeste omringende gezonde cellen worden dan niet bestraald. De combinatie van mAb en radioactief partikel laat toe een lage stralingsdosis af te leveren gedurende een langere tijd. Dit is volgens de huidige wetenschap even effectief als meer conventionele, kortere bestraling met hoge dosis via een externe bron.

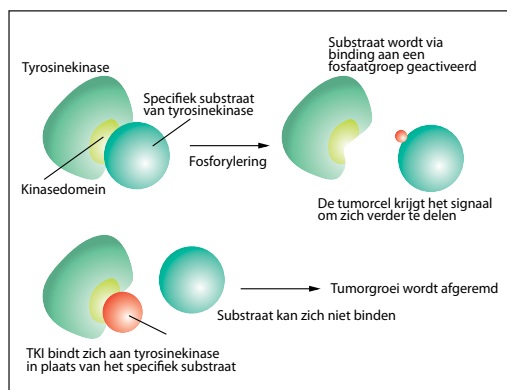


Links een röntgenopname van een muis met een grote metastase dicht bij het bekken (gele rechthoek). Rechts een ruimtelijke reconstructie van het geheel van de bloedvaten in de tumor. De bloedvaten zijn ontstaan in het proces dat angiogenese heet. Foto's Downey, Singla, Villemare et al., PLoS ONE 2012, Creative Commons.

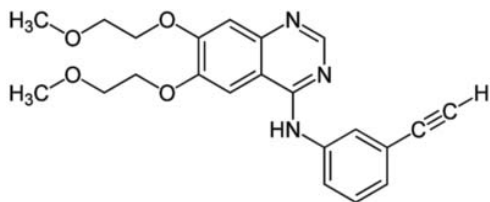
Klein, maar doeltreffend geschützt: de tyrosinekinase-inhibitoren

Tyrosinekinasen zijn enzymen die in staat zijn een fosfaatgroep op het aminozuur tyrosine aan te brengen. Dat proces heet fosforylering. Fosforylering heeft tot gevolg dat het eiwit waar tyrosine deel van uitmaakt (het substraat) geactiveerd wordt. Tyrosinekinase bedient hiermee als het ware een aan/uitschakelaar voor de overdracht van biochemische signalen in de cel. Dat zijn signalen die een rol spelen in de groei, migratie en differentiatie van cellen en in geprogrammeerde celdood (apoptose). Tyrosinekinasen zorgen er dus voor dat de signaaloverdracht al dan niet gebeurt.

Ontregeling van de kinase-sigtaaloverdracht komt extreem frequent voor in kankercellen, waardoor de afwijkingen aantrekkelijke en specifieke doelwitten worden voor antikankertherapie. Rem je de afwijkende biochemische paden af die enkel in de kankercel voorkomen, dan verhinder je de groei van een tumor op een specifieke manier. Dat kun je doen met tyrosinekinase-inhibitoren (TKI's) die er speciaal voor ontworpen zijn. Ze verhinderen fosforylering van het substraat, waardoor de reacties die deel uitmaken van de signaaloverdracht niet door kunnen gaan (zie schema).



Werkingsmechanisme van een tyrosinekinase-inhibitor (TKI). Sodium, Creative Commons.



Structuurformule van erlotinib, een tyrosinekinase-inhibitor (TKI) die men gebruikt in doelgerichte kankertherapieën, onder meer voor longkanker. Erlotinib bindt zich aan een specifiek tyrosinekinase (de membraanreceptor EGFR), die overmatig in sommige kankers aanwezig is. Deze binding belemmert de signaaloverdracht en daardoor ook de groei van de kankercel.

TKI's vormen tegenwoordig een zeer belangrijke klasse van doelgerichte antikankermedicijnen. Een aantal werd reeds goedgekeurd voor de behandeling van specifieke kankers. Andere vormen het voorwerp van klinische studies of zijn nog in het preklinische stadium. Imatinib (Glivec®) werd in 2001 als eerste TKI in klinische settings geïntroduceerd. Daarna volgden er nog vele andere. In sommige gevallen bereikt men goede resultaten met TKI's, bijvoorbeeld bij de behandeling van longkanker (erlotinib, gefitinib, afatinib), nierkanker (sunitinib, pazopanib, axitinib) en borstkanker (lapatinib). Het lijkt erop dat TKI's moeilijker dan mAbs te combineren zijn met klassieke chemotherapie, maar studies die dit probleem verder uitdiepen, zijn nog aan de gang.

De introductie van imatinib voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) zorgde voor een fenomenaal succes. CML is een zeldzame vorm van kanker. CML-patiënten hebben te veel onrijpe witte bloedcellen in hun beenmerg en bloed. In een van de eerste studies met imatinib bleek dat 53 op 54 van de behandelde patiënten binnen de vier weken een complete hematologische respons vertoonden, anders gezegd dat hun witte bloedcellen heel snel weer op het normale niveau waren. Meer recente studies laten zien dat vijf jaar na de diagnose nog minstens 89% van de patiënten in leven is, terwijl dat zonder imatinib niet meer dan 30% was.



Toepassing van imatinib (Glivec®) zorgde voor een groot succes in de behandeling van CML, een kanker van de witte bloedcellen. Imatinib was de eerste tyrosinekinase-inhibitor (TKI) in de klinische praktijk. De stof werd op rationele gronden ontworpen in het laboratorium. Vandaag de dag gebruikt men ook andere TKI's, net als sommige monoklonale antilichamen (mAbs), in doelgerichte kankertherapieën. Foto D. Meyer, Creative Commons.

Helaas is het verhaal van imatinib en CML uitzonderlijk te noemen. Voor andere kankers is een vergelijkbaar succes in de nabije toekomst onwaarschijnlijk. De oorzaak van CML ligt immers in één enkel afwijkend eiwit. Daardoor was het mogelijk alle wetenschappelijke inspanningen op dit ene doelwit te richten. De meeste andere kankers worden veroorzaakt door een groot aantal complexe genetische factoren en omgevingsfactoren die elkaar ook nog eens intens wederkerig beïnvloeden. Bij de meeste kankers spelen dus vele doelwitten mee. Toch is het imatinib-verhaal een uitstekend voorbeeld van hoe diepgaande kennis van de celbiologie tot levensreddende behandelingen kan leiden.

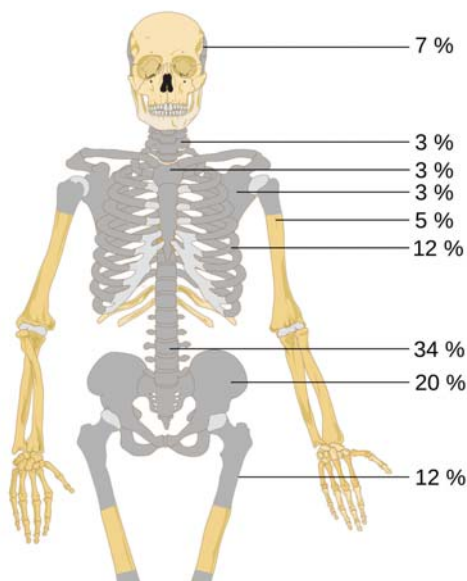
Behandeling van metastasen, een enorme uitdaging

De incidentie van kankers neemt overal toe. Dat heeft vooral te maken met de veroudering van de bevolking. In Europa bijvoorbeeld krijgen bijna 2 miljoen mensen per jaar het verdict 'kanker' te horen. En het aantal blijft stijgen: men verwacht voor de komende 20 jaar nog eens een toename van zes procent. Maar tegelijkertijd verbetert de kwaliteit van de behandelingen en wordt de gemiddelde overlevingsduur van de patiënten langer. De mortaliteit door kanker is tijdens de laatste 20 jaar zelfs 10 tot 15% per jaar afgenomen. Dat is te danken aan de medisch-wetenschappelijke

voortgang, maar ook bijvoorbeeld aan het feit dat men minder is gaan roken. Helaas blijven ook nog enorme uitdagingen bestaan. Een ervan is de behandeling van uitgezaaide kankers.

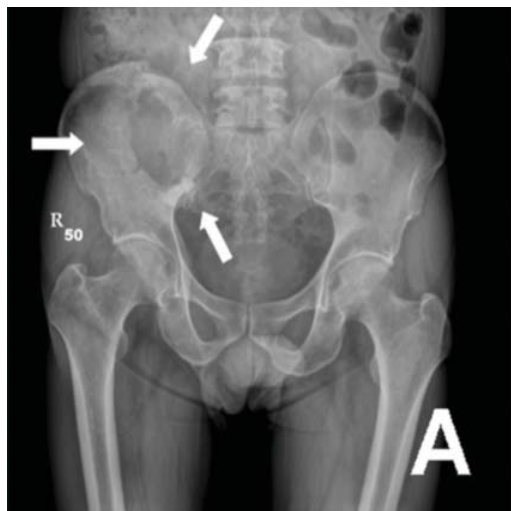
Alle kankers kunnen metastasen ontwikkelen. Elk type heeft er zijn voorkeurroutes voor. Bij patiënten met dikkedarmkanker bijvoorbeeld verschijnen de uitzaaiingen meestal in longen en lever. Als kankercellen vitale organen koloniseren, dan wordt de normale functie ervan gehinderd, met alle gevolgen van dien. Behandeling van metastasen is moeilijk en de overlevingskans van patiënten met uitgezaaide kanker is in veel gevallen klein. Hoewel er kankers zijn die fataal kunnen aflopen zonder metastasevorming (leukemie en hersenkanker), is metastatische kanker verantwoordelijk voor de meeste kankerdoden.

Gelukkig focussen steeds meer onderzoeksgroepen op de processen die aan de basis liggen van metastasering en op de mogelijkheden om de uitzaaiingen aan te pakken. Men richt zich onder meer op de complexe genetische veranderingen in kankercellen in een laat stadium en de interacties tussen tumor en bindweefsel. Tot nog toe heeft men ongeveer 30 genen geïdentificeerd die betrokken zijn bij metastasering met een voorkeur voor bepaalde organen

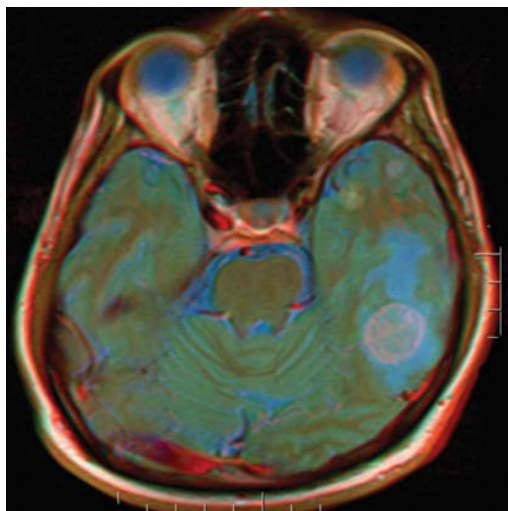


Gemiddeld voorkomen van botmetastasen in het menselijk lichaam, uitgedrukt als percentages van het totaal.

(zoals bot, longen of hersenen) of zonder orgaanspecificiteit. De weg tussen identificatie en pasklare klinische toepassing is lang, maar gelukkig is er hoop dat die in de toekomst korter wordt. En er is meer positief nieuws: op dit ogenblik zijn al een aantal mAbs goedgekeurd voor de behandeling van gemetastaseerde kankers.



Radiografische opname van het bekken. Op de plaats aangeduid door de witte pijltjes bevindt zich een botmetastase afkomstig van een leverkanker. Chen, Hsueh, Lan et al., BioMed Central 2010, Creative Commons.



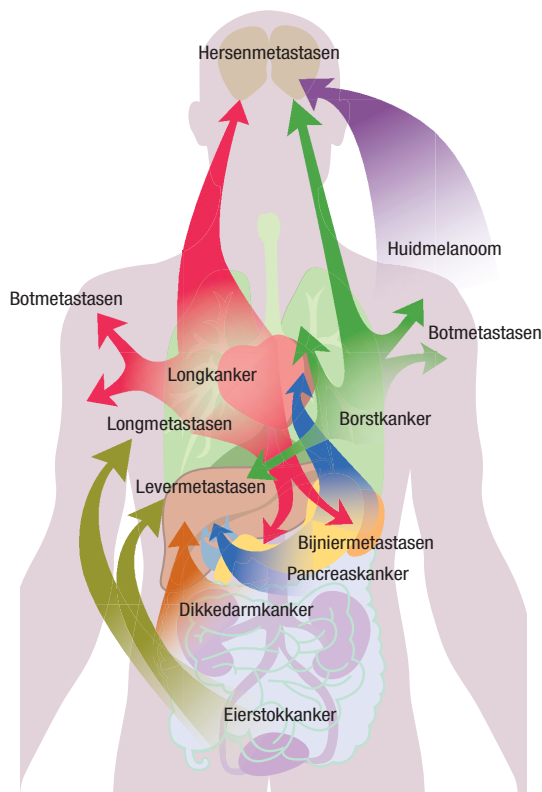
Hersentumor als gevolg van uitgezaaide longkanker. Foto © Nevit Dilmen, Creative Commons.

Een aparte visie op kanker en metastasering: fysica versus biologie

Kankeronderzoek vergt enorme inspanningen van de gemeenschap. De hoofdmoot van het onderzoek focust op biologische en chemische aspecten en op DNA-sequentiebepaling. De atlas van het kankerge-noom bevat ontzaglijke hoeveelheden resultaten, maar helaas heeft dit nog niet tot grote doorbraken geleid. Waarom niet? Er zijn fundamentele obstakels, want levende cellen zijn van een ontstellende complexiteit en kankercellen zijn daarenboven berucht wegens hun heterogeniteit. Ieder biochemisch pad van elk type kankercel ontrafelen is onbetaalbaar en zou veel te veel tijd kosten. Daarenboven zou de uitkomst onzeker zijn. De kern van de zaak is dat een lineaire oorzaak-gevolgketting zelden toepasbaar is in de biologie, die eerder gekenmerkt is door ingewikkelde interacties zoals feedback- en controlemechanismen.

Paul Davies is fysicus en bioloog en is als hoofdonderzoeker verbonden aan het 'Center for Convergence of Physical Sciences and Cancer Biology' van de Universiteit van Arizona. Davies bekijkt cellen op een andere manier. Hij ziet ze niet alleen als biologische, maar ook als fysische objecten, met kenmerken zoals volume, massa, vorm, elasticiteit, vrije energie, kleverigheid en elektrische potentiaal. Belangrijk is dat veel van die eigenschappen systematisch veranderen naarmate de kwaadaardigheid van de kanker toeneemt.

Net zoals veroudering is kanker eigenlijk eerder een proces dan een ziekte. Vaak beschrijft men tumoren als ging het over 'schurkachtige' cellen die amok beginnen te maken. In werkelijkheid verloopt alles heel deterministisch, eenmaal de kanker op gang is gebracht. Zoals we weten, zijn primaire tumoren zelden de echte doodsoorzaak. Metastasering, een niet goed begrepen, maar wel goed gekarakteriseerd fy-



Vele kankertypes hebben voorkeurroutes voor uitzaaïing. Prostaat-kanker (niet aangegeven) metastaseert bij voorkeur naar het bot. Mikael Häggström, Creative Commons.

'En daar zit je dan, rustig met je medepassagiers onderweg naar een verre bestemming. De vloer scheurt open. Verbaasd kijk je in een gapend gat. Je denkt: 'Ik toch niet?' Meer tijd is er niet. Mannen in witte jassen dagen op, helpen je in een parachute en je bent onderweg naar beneden. Je daalt en daalt. Je smakt op de grond. Je krabbelt recht. Moeilijk te onderscheiden figuren duiken op uit de mist en wenken je: 'Hierlangs!' ... Maar waar is de vijand? Wie is de vijand? Wat zal er gebeuren? ... Geen weg. Geen kompas. Geen kaart. Je bent niet voorbereid. Is er iets dat ik moet weten? De witte jassen zijn ver weg en gespen alweer anderen vast in hun parachutes. Nu en dan wuiven ze naar je. Maar zelfs als je verder vraagt, hebben ze niet alle antwoorden klaar. In het vliegtuig zijn ze bezig met parachutes, niet met wegenkaarten.'

Maggie Keswick Jencks. A view from the front line, 1995.

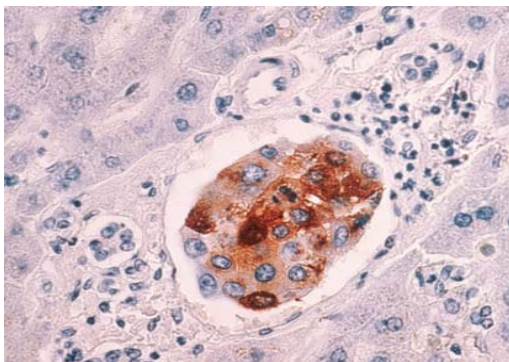
sisch proces, is de ware boosdoener. Kankercellen migreren vanuit de primaire tumor naar de bloed- of lymfevaten, waar ze binnenkomen door openingen in de vaatwanden. Ze worden meegevoerd in de bloedstroom en als we deze bewegingen konden visualiseren, zouden we zien dat ze ofwel individueel reizen ofwel in groep 'raften', aaneengekleefd door bloedplaatjes. Een fractie van de migrerende cellen komt vast te zitten in de allersmalste bloedvaten. Een ander gedeelte vervolgt zijn weg langs de vaatwanden en stoot kleine moleculaire enterhaken uit, cadherines genaamd. De tumorcellen zijn hierdoor verankerd tegen de bloedstroom in. Daarna wurmen ze zich door de wand naar een nabijgelegen orgaan. Tijdens deze processen veranderen de fysische kenmerken en de vorm van de kankercellen op een dramatische manier. Over het algemeen zijn ze zacht en vervormd, vergeleken met gezonde cellen van hetzelfde type. Dit beïnvloedt hun beweeglijkheid en verhoogt hun invasief potentieel.

Kankercellen zijn experts in het bouwen van brughoofden in vreemd weefsel. Ze veranderen de structuur en de fysische eigenschappen van de extracellulaire matrix (het geheel van de stoffen die rond de cel zitten) van het gekoloniseerde orgaan en rekruteren lokale, gezonde cellen. Er zijn ook aanwijzingen dat primaire tumoren vroegtijdig chemische signalen uitzenden om een geschikte fysische en chemische omgeving te scheppen voor de kolonisten.

Hoewel metastasering bijna angstaanjagend efficiënt lijkt, veroorzaken de meeste migrerende cellen niet meteen problemen. De grote meerderheid gaat dood en de overlevende cellen kunnen voor jaren, zelfs voor decennia, in een sluimerende toestand blijven verkeren. Ze verblijven als individuele, 'stille' kankercellen in het beenmerg of als micrometastasen (diameter < 2 mm) in andere weefsels, voor ze verder evolueren naar secundaire tumoren. Dit verklaart de vele gevallen van 'gezezen' patiënten die vele jaren nadat hun primaire tumor geëlimineerd werd toch nog overlijden wanneer dezelfde kanker met verhoogde kwaadaardigheid terugkomt. De verspreiding van kankercellen biedt vele mogelijkheden voor klinische interventie, op voorwaarde dat men bereid is de droom van volledige genezing op te geven. Als we de sluimertoestand bijvoorbeeld met een factor vijf zouden kunnen verlengen, zouden heel veel borst-, dikkedarm- of prostaatkankers niet langer een cruciaal gezondheidsprobleem zijn. De vraag is hoe dit te verwezenlijken.



Paul Davies. Foto Arizona State University / Tom Story



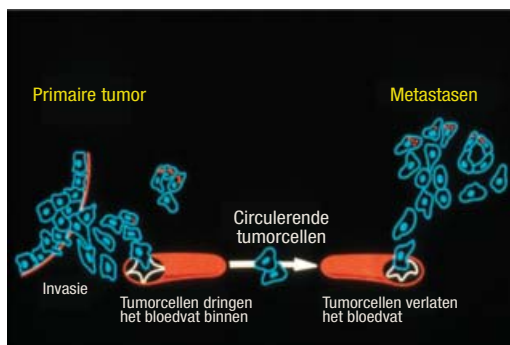
Uitgezaaide kanker blijft in de meeste gevallen levensbedreigend. Hier is borstkanker uitgezaaid naar de lever. Op de foto een cluster kankercellen met bruin gekleurd cytoplasma. Foto National Cancer Institute.



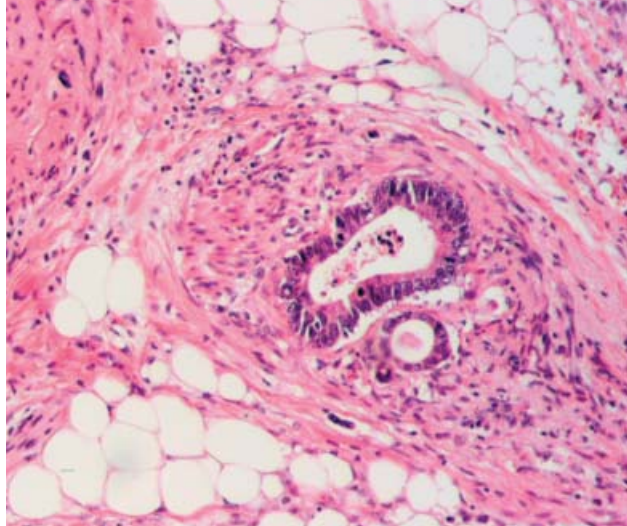
Metastase in een longslagader. Kankercellen zijn de slagader binnengedrongen en vormen een wormvormige obstructie (embolie). Foto Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).

Bekijken we kanker op deze manier, dan lijkt het zelfs niet nodig alle complexe eigenschappen van tumorcellen te kennen om ze onder controle te kunnen houden. Het is bekend dat niet enkel chemische signalen de werking van genen bepalen, maar ook de fysische kenmerken van de micro-omgeving van de cel. Cellen 'voelen' bijvoorbeeld schuifspanning of de elasticiteit van aangrenzend weefsel. Maar daar blijft het niet bij: ze zijn ook gevoelig voor temperatuur, pH, druk en zuurstofconcentratie. In principe bieden al deze variabelen mogelijkheden om actie te ondernemen en om wijdverspreide kankercellen te stabiliseren. Men onderzoekt op dit ogenblik bijvoorbeeld of men kanker kan behandelen door de patiënt in een kamer met hoge zuurstofdruk te plaatsen (hyperbare therapie) om het metabolisme van de kankercellen te beïnvloeden.

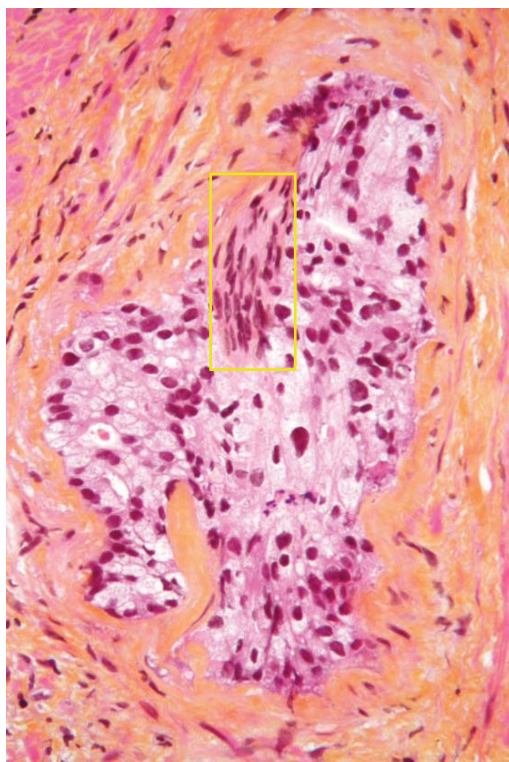
Het verwerven van dieper inzicht in de aard van kanker houdt helaas geen gelijke tred met de vele resultaten die het kankeronderzoek oplevert. Mede hierom kan het dus nuttig zijn om de hele problematiek ook conceptueel eens op een andere manier te bekijken, zoals hierboven geschetst.



Tumorcellen afkomstig uit een primaire tumor banen zich een weg naar het bloedvaten- of lymfevatenstelsel. De circulerende cellen bewegen zich alleen of in groep in de richting van een voorkeursorgaan. In de buurt van dit orgaan verlaten ze het circulatiesysteem en dringen het weefsel binnen om er een secundaire tumor of metastase te vormen. Om dit proces te voltooien, moeten ze het afweersysteem van de mens trotseren. National Cancer Institute.



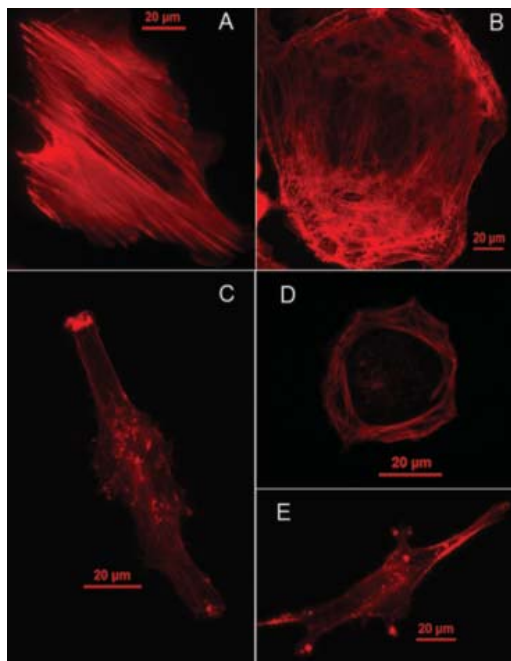
Invasie van tumorcellen in een ader van een patiënt met dikkedarmkanker. In het midden een dwarsdoorsnede van de ader met enkele buisvormige clusters van kankercellen. Foto Patho, Creative Commons.



Uitgezaaide prostaatkankercellen in het aangegeven rechthoekig gebied. Foto Nephron, Creative Commons.



Multipole botmetastasen in het bekken van een patiënt met uitgezaaide prostaatkanker. Foto Hellerhoff, Creative Commons.



Het inwendig skelet van een normale cel (het cytoskelet) bestaat uit actinevezels die georiënteerd zijn in de lengterichting van de cel. Dit zorgt voor stijfheid. In kankercellen zijn de vezels ongelijkmatig georiënteerd, waardoor ze elastischer, beweeglijker en gemakkelijker vervormbaar zijn. Men heeft een duidelijk positief verband aange-toond tussen elasticiteit en de neiging van kankercellen tot uitzaaien. Het is niet uitgesloten dat elasticiteit (die meetbaar is in het labora-torium) een praktisch bruikbare fysische maat wordt voor de kwaad-aardigheid van een kanker. Foto A laat het cytoskelet van een normale epitheliale eierstokcel zien. Op foto's B-E ziet men eierstok-kankercellen met verschillend uitzaaiingspotentieel. Foto's Xu, Me-zencev, Kim et al., PLoS ONE 2012, Creative Commons.

Kanker en evolutie

De dynamiek van de evolutie geldt voor alles wat op de aarde, in de lucht en in het water leeft. Maar evengoed voor tumorcellen in hun micromilieu. Een tumorcelpopulatie evolueert continu, gedreven door natuurlijke selectie. De mutaties die voordelig zijn voor overleving en vermenigvuldiging van de cellen zijn nu net deze die de kwaadaardigheid van de tumor doen toenemen.

Evolutie is ook de oorzaak van opduikende therapeu-tische resistentie. Onderwerp je een populatie van tumorcellen aan chemotherapie, dan oefen je selec-tiedruk uit. In het beste geval zal een behoorlijk aantal cellen dit niet overleven. Maar onder de miljarden cellen in een tumor zal hier en daar ook wel een mu-tant zijn die tegen de behandeling bestand is. Zijn nakomelingen zullen een nieuwe, resistente popula-tie vormen. De chemotherapie zelf is hiervan de oor-zaak. Het is een van de centrale problemen van de oncologie. Het selectiemechanisme erachter is niet verschillend van wat met bacteriën gebeurt als je ze aanvalt met antibiotica.

Volgens Carlo Maley van het Amerikaanse 'Wistar' is in een tumorcelpopulatie aan alle voorwaarden voor natuurlijke selectie voldaan. Zo beïnvloedt de variatie in de populatie de overleving en het relatieve repro-ductiesucces van de cellen. Kankercellen slaan bijvoorbeeld geen acht op omgevingssignalen die tot remming van de groei aanzetten. Ze hebben niet langer een extern signaal nodig om zich te delen. Bovendien zijn ze in staat om interne instructies te negeren die cellen tot zelfdestructie aanzetten

'Ondanks tientallen jaren van wetenschappelijk onderzoek is er geen theorie over kanker. Dat is verwonderlijk. In bijna alle gezonde cellen ligt een buitengewoon efficiënt subprogramma op de loer, dat wacht op activering door een overvloed aan factoren – straling, chemicaliën, ontstekin-gen en infecties. Daar is geen echte verklaring voor.'

Paul Davies

wanneer hun genen zodanig gemuteerd zijn dat ze niet meer te herstellen zijn. Het beschermende zelf-dodingprogramma (apoptose) dat normale cellen hebben, voeren sommige kankercellen dus niet uit.

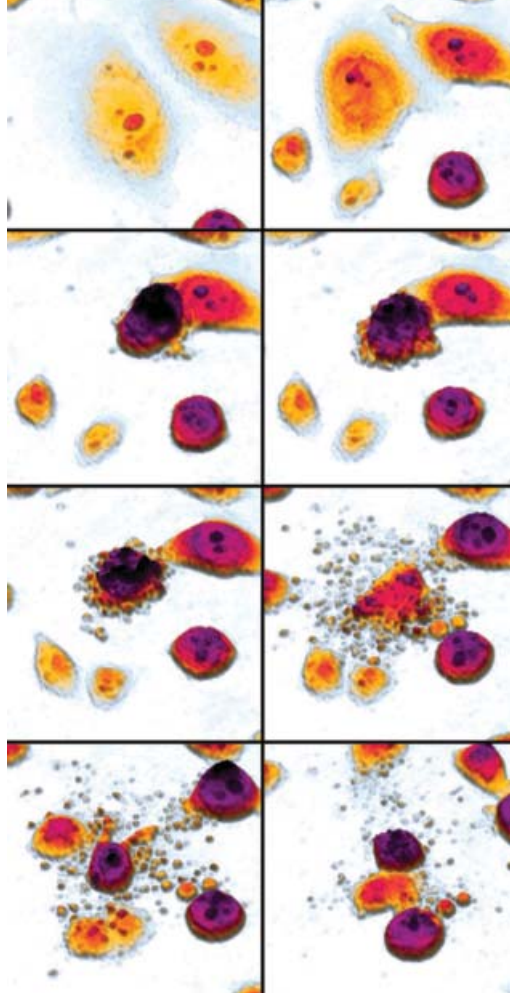
Het is nuttig om tumoren ook even door deze bril te bekijken, want misschien levert het ideeën op voor nieuwe therapeutische strategieën. Kunnen we de evolutie van tumorcellen in het voordeel van de mens beïnvloeden? We zouden bijvoorbeeld de competitie tussen de cellen kunnen vervalsen. Stel dat we een nieuw type medicijn ontwikkelen dat de overleving en reproductie van de meer goedaardige cellen binnen een tumor selectief stimuleert. Hun relatieve fitness ten opzichte van hun kwaadaardige buurcellen verhoogt hierdoor. Dit selectieve voordeel laat hen dan toe de kwaadaardige cellen in het evolutieproces weg te concurreren. Het eindresultaat zou een minder agressieve en minder gevaarlijke tumor kunnen zijn. Alternatief zouden we ook een stof kunnen ontwikkelen die de fitness stimuleert van de cellen die gevoelig zijn voor therapie. Dan concurreren de chemogevoelige cellen hun resistente buuren weg. En vervolgens geef je chemotherapie. Je hebt de tumor dus eerst in een kwetsbare toestand gebracht alvorens hem voluit te treffen met therapie.

Het genetisch verband tussen foetus en kanker

Sinds jaren is het inzicht gegroeid dat er veel gelijkenissen zijn tussen kanker en embryonale ontwikkeling. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat bepaalde genen die een rol spelen in de ontwikkeling van het embryo weer actief worden in een kankercel. Twee onderzoekers aan het Amerikaanse 'Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human

'Dezelfde darwiniaanse principes die de evolutie van het leven naar de opkomst van nieuwe soorten leiden, zijn essentieel voor het ontstaan van kanker. Dit inzicht kan belangrijk worden voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën.'

Dan Mishmar



De groei van normale cellen wordt beperkt door onder andere apoptose of geprogrammeerde celdood. Bij kankercellen kan dit mechanisme uitgeschakeld zijn, waardoor ze blijven groeien. Een mogelijkheid om kanker te bestrijden is daarom naar stoffen te zoeken die de apoptose weer aanzetten. In dit voorbeeld heeft men prostaatkankercellen behandeld met een dergelijke stof (etoposide), zodat ze wel degelijk apoptose ondergaan. Van boven naar onder ziet men de evolutie van dit proces, dat 61 uur geduurd heeft. Achtereenvolgens vormen de cellen uitstulpingen, beginnen ze te krimpen, verbreekt de celkern en verdicht de inhoud ervan. Het DNA valt uit elkaar. Foto's Egelberg, Creative Commons.



Er zijn gelijkenissen op genetisch gebied tussen de snelle ontwikkeling van een foetus en de onbeheerste deling van kankercellen. Tekening van een menselijke foetus in de moederschoot, van de hand van Leonardo da Vinci. Rond 1511.

Development' (NICHD), Julian Lui en Jeffrey Baron, presenteerden op 9 april 2013 hun resultaten in de gerenommeerde 'Proceedings of the National Academy of Sciences' (PNAS). Ze beschrijven een nieuwe genetische link tussen de snelle groei van een gezonde foetus en de ongecontroleerde celdeling in kanker. Dit brengt wat meer klaarheid in de normale ontwikkelingsprocessen en in de genetische fundering van sommige kankers.

Voor de geboorte zijn meer dan 200 groeistimulerende genen actief die verantwoordelijk zijn voor de explosieve groei van de foetus. Na de geboorte worden deze genen geleidelijk aan uitgeschakeld, waardoor de groei van het lichaam vertraagt naarmate we de volwassenheid naderen. In kankercellen kunnen sommige van deze genen blijkbaar weer in de 'aan'-positie worden gezet. Onderzoek hiernaar is uitermate belangrijk omdat het ons toelaat een blik te werpen op de complexe genetische choreografie die verantwoordelijk is voor normale groei en voor de ziekten die ontstaan wanneer het samenspel verkeerd loopt.

Een onzichtbare, maar gevaarlijke vijand: de kankerstamcel

'Hervallen' klinkt voor elke kankerpatiënt als een vloek. Het begrip houdt in dat de ziekteverschijnselen eerst verminderd of verdwenen waren, maar dat ze na verloop van tijd weer opduiken of verergeren. Meer nog, een terugkerende kanker is vaak resistent tegen behandeling of verspreidt zich met meer

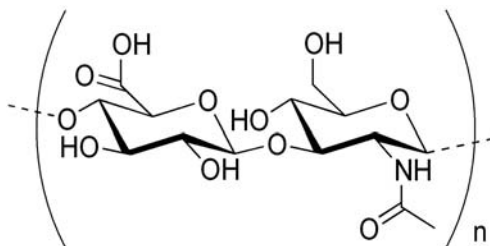
gemak door je lichaam. Velen voelen hervallen aan als een voorbode van een hopeloze situatie. Een gezonde persoon kan bang zijn voor kanker, maar de grote vrees van een kankerpatiënt is een terugkeer van zijn ziekte. Siddhartha Mukherjee van de afdeling Medische Oncologie aan de 'Columbia University' geeft hier zijn visie op.

Het evolutionair proces dat zich op cellulaire schaal in de tumor afspeelt, leek voor de wetenschap tot onlangs nog voldoende als verklaring voor terugkerende kankers. Hervallen gebeurt in die optiek omdat tumorcellen die genetisch resistent zijn tegen chemotherapie als overwinnaars uit het gevecht tevoorschijn komen en alle niet-resistente cellen overgroeien. De teruggekeerde kanker stamt rechtstreeks af van de best aangepaste ('fittest') tumorcel. Deze theorie bleek helemaal juist, maar nog lang niet compleet te zijn. Stel dat na behandeling geen spoor van tumorcellen meer te vinden is, zelfs niet na een langere periode. Dan is de kanker 'weg'. Uit de praktijk blijkt dat dit niet altijd zo is, want niet weinig patiënten hervallen toch nog. Hoe kan dat dan? Wanneer geen tumor meer te zien is op een CT-scan en de kanker ook met andere middelen niet langer op te sporen is, beginnen we oprecht te geloven dat de tumorcellen voorgoed verdwenen zijn. Maar klopt dit in alle gevallen? Wat als de kanker in werkelijkheid nooit echt dood en begraven was?

Met CT-scans bijvoorbeeld bereik je nooit voldoende resolutie om één enkele overblijvende kankercel te detecteren. Met bloedtesten voor kanker heb je



Naakte molrat (Heterocephalus glaber) in gevangenschap. Dit vreemde, ondergronds levende dier uit Oost-Afrika is merkwaardig resistent tegen kanker. Foto Roman Klementsitz, Wenen, Creative Commons.

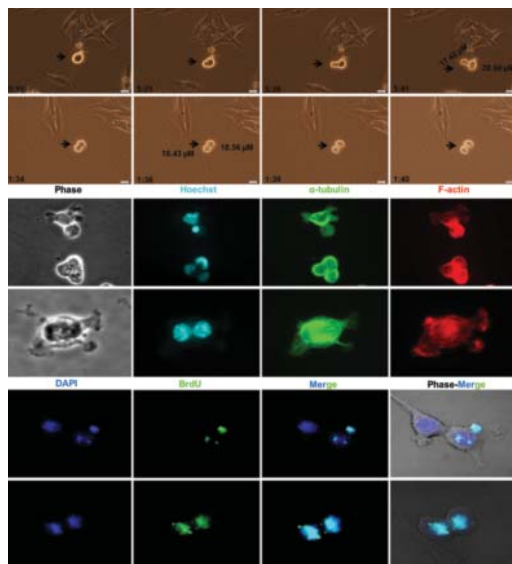


Chemische structuur van hyaluronaan, een suiker dat rond dierlijke cellen zit en voor stevigheid zorgt. Recent onderzoek van de naakte molrat suggereert dat er een verband is tussen de molecuulmassa van hyaluronaan en de vatbaarheid voor kanker. Men gaat na of het antikankermechanisme van dit dier van nut kan zijn voor de mens.

‘Een kanker omvat een miljard tot een biljoen (10^{12}) cellen. Daar hebben honderden of duizenden celgeneraties voor gezorgd. Op de schaal van het aantal generaties is dit het equivalent van de hele evolutionaire geschiedenis van de mens, Homo sapiens.’

Matias Casás-Selves en James DeGregori

vergelijkbare problemen: ze reageren maar positief als er miljoenen kankercellen aanwezig zijn. Wat dus als de kanker incognito ergens in je lichaam aanwezig blijft, klaar om weer tevoorschijn te komen wanneer de omstandigheden er gunstig voor zijn? Deze vraag is cruciaal geworden voor de hele kankerbiologie. De meeste ‘gewone’ kankercellen blijken niet in staat te zijn de heropstanding van een tumor te realiseren. De oorzaak van sluimer, groei en onbeperkte regeneratie lijkt te zetelen in een specifiek celtype dat zich diep in de tumor schuilt: de kankerstamcel. De kankerstamcelhypothese is lang controversieel gebleven, maar sinds enige tijd is het bestaan van deze specifieke tumorstimulerende cellen in heel wat menselijke tumoren ondubbelzinnig aangetoond. Tegenwoordig kan men ze identificeren en verrijken met de technieken die men ook gebruikt voor ‘normale’ stamcellen.



De laatste jaren is men erin geslaagd uit een aantal solide tumoren en bloedkankers kankerstamcellen te isoleren voor onderzoek. Op de foto's zijn delende kankerstamcellen te zien (zowel levend als na kleuring), die geïsoleerd werden uit een patiënt met buikvlieskanker. Foto's Varghese, Whipple, Martin et al., PLoS ONE 2012, Creative Commons.

Voor een beter begrip kunnen we de situatie in een tumor vergelijken met wat zich in normaal bloed afspeelt. Diep in de holtes van het beenmerg huist een populatie van bloedstamcellen. Alle types van circulerende bloedcellen stammen ervan af. In hun normale, ongestoorde staat overwinteren ze als het ware in het merg. Ze houden dan enkel de bloedcellen op peil. Maar stel dat door een of andere oorzaak – dat zou bijvoorbeeld chemotherapie kunnen zijn – bloedcellen gaan afsterven. Als reactie ontwaken de bloedstamcellen. Ze beginnen zich met ontzagwekkende snelheid te delen en genereren miljoenen cellen die geleidelijk aan rijpen tot volwassen bloedcellen. Kenmerkend is dat ze zich hiertoe niet beperken, want ze regenereren ook zichzelf. Wanneer er weer een tekort aan bloedcellen ontstaat – bijvoorbeeld door een nieuwe chemobeurt – dan zorgen ze weer voor nieuwe cellen. Theoretisch kunnen ze dit proces een oneindig aantal keren herhalen, want ze blijven zichzelf in iedere cyclus regenereren. Het is maar goed dat deze cellen hun functie in ons lichaam vervullen. De kankerstamcellen die diep in een tumor huizen, gedragen zich echter op een vergelijkbare manier en dit zadelt ons op met een gigantisch probleem.

Hoe kunnen we stoffen vinden die kankerstamcellen vernietigen, maar de gewone stamcellen (bijvoor-



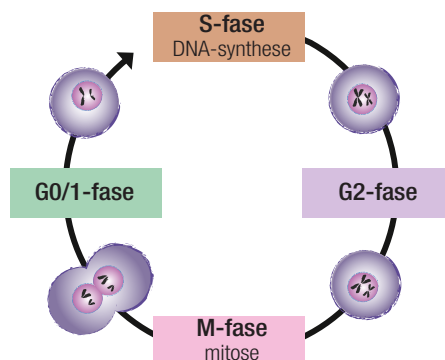
*Siddhartha Mukherjee.
Foto Shajia, Creative Commons.*

‘In hun moleculaire essentie zijn kankercellen hyperactieve, op overleving gerichte, vechtlustige, vruchtbare, vindrijke kopieën van onszelf.’

Siddhartha Mukherjee



Uitzaaiingen van miltkanker naar de lever bij een hond. Foto Uwe Gille, Creative Commons.



Kankerstamcellen kan men niet vernietigen met chemotherapie. De 'rustende' G0/1-fase van de celcyclus van kankerstamcellen is immers ongevoelig voor de klassieke middelen.

beeld in het bloed, maar ook in andere organen) sparen? 'Gewone' antikankermiddelen hebben geen vat op kankerstamcellen. De kankerstamcelhypothese plaatst het medicijnenonderzoek dus voor grote nieuwe uitdagingen. Bovendien zijn kankerstamcellen uiterst zeldzaam. Eén stamcel op 1 miljoen tumorcellen zou niet uitzonderlijk zijn. Een werkzame stof vinden gebaseerd op serendipiteit – een soort gave om 'toevallige' ontdekkingen te doen (zie ook MeNS 87) – lijkt bijna uitgesloten. De kans dat dit gebeurt, zou immers het product van twee bijzonder kleine kansen zijn. In principe zou identificatie van specifieke doelwitten in kankerstamcellen kunnen werken, maar die zoektocht veronderstelt isolatie en extractie van voldoende zeldzame cellen uit echte tumoren. En dit zou ons voor formidabele technische obstakels plaatsen.

De grootste uitdaging is echter het modelleren van de zelfvernieuwende capaciteit van kankerstamcellen. De klassieke manier om een antikankermedicijn te beoordelen, houdt onder meer in dat het in staat moet zijn tumorcellen in vitro te doden en dat het een tumor doet krimpen. Deze benadering zal niet werken bij kankerstamcellen. Een chemische stof die één specifieke cel per miljoen tumorcellen doodt, zal 'de' tumorcellen in een petrischaal niet doden en zal een tumor in vivo niet kleiner doen worden. Als we de kankerstamcellen willen treffen, zullen we dus niet enkel nieuwe stoffen moeten vinden. We zullen ook nieuwe strategieën moeten ontwikkelen om ze uit te testen.

Niet heel lang geleden ging alle aandacht nog naar het meest opvallende kenmerk van kankercellen, hun onbeheerste delingscapaciteit. Op dit ogenblik hebben we ook een beter zicht op andere mechanismen. Kankercellen dwingen bijvoorbeeld nabijgelegen bloedvaten ook hén van zuurstof te voorzien. Ze organiseren zelfs mogelijkheden om zich voort te bewegen, door genen te kapen die de beweging van normale cellen toelaat. Ten slotte kunnen uitgezaaide kankers holtten slaan in botstructuren en zo hun eigen overleving verzekeren. Een tumor zet zijn omgeving naar zijn hand. Je kunt hem dus nauwelijks nog omschrijven als een ongeorganiseerde groep cellen. Kanker lijkt meer op een orgaan of zelfs een organisme. Een groeiend wezen binnenin een ander levend wezen. Vanuit die visie begint de queeste naar middelen die een onderscheid maken tussen normale en kwaadaardige cellen op het scheiden van een Siamese tweeling te lijken. Het juiste middel zal enkel de kankerstamcellen aanpakken. De verkeerde stof zal zowel kankerstamcellen als normale stamcellen doden.

De wetenschappelijke en klinische impact van de ontdekking van kankerstamcellen is gigantisch. De ontwikkeling van een volgende generatie specifieke medicijnen zou het effect nog groter kunnen maken. Eeuwen na de erkenning van kanker als een ziekte zijn we, nog aarzelend, niet enkel op het spoor van de juiste wapens om deze doem te bestrijden. We beginnen eindelijk ook beter de ware aard van het monster zelf te doorgronden.



Indrukwekkend zicht op het centrum van de bolvormige sterrenhoop NGC 6362 in het sterrenbeeld Altaar. Beeld afkomstig van de Hubble Space Telescope. Foto ESA/Hubble en NASA, Creative Commons.

Toekomstperspectief

Recent nog stond de diagnose ‘kanker’ vaak gelijk aan een doodvonnis. Nu hoeft dat niet meer per se zo te zijn. Hoewel de biologie van kanker afschrikwekkend complex is, hebben we in de loop der jaren toch al veel geleerd. Specifieke veranderingen in de genen, defecten eigenlijk, beïnvloeden bepaalde componenten van de moleculaire celmachinerie. Deze drijven het ontstaan, de ontwikkeling en de verspreiding van kankercellen aan. We weten ook dat behandelingen die op deze defecten focussen in vele gevallen effectief zijn en minder bijwerkingen hebben dan de oudere therapieën. De lijst met goedgekeurde doelgerichte stoffen groeit gestaag. Helaas zijn de successen nog ongelijk verdeeld over de kankertypes.

In ‘De keizer aller ziektes: Een biografie van kanker’ beschrijft Mukherjee de onzekerheid over de toekomst. We weten niet wat de biologische verklaring is voor veel van de scenario's die zich bij kanker kun-

nen voordoen. We weten wel met zekerheid dat zelfs volledig inzicht in de kankerbiologie niet voldoende zal zijn om ons voorgoed van deze last te verlossen. Kanker is immers eigen aan ons genoom. Daarom is een eenvoudige, algemene of definitieve oplossing niet in zicht en waarschijnlijk komt die er ook niet in de toekomst. Deze uitspraak kan misschien erg negatief overkomen, maar je kunt hem evengoed hoopvol bekijken. Want onze visie op kanker is aan het verschuiven. We beginnen ons eerder te richten op verlenging van het leven dan op eliminatie van de dood. Het streefdoel wordt ervoor te zorgen dat kanker een chronische ziekte wordt. Het wordt een lange, gedreven mars in die richting, met vallen en opstaan. Met behulp van de wetenschap, onze beste bondgenoot in de strijd tegen deze venijnige en genadeloze vijand, zullen we erin slagen om de levenskwaliteit van zeer velen te verbeteren en hun levensverwachting steeds verder te verhogen. Zo bekeken, bevat dit verhaal van zoeken, proberen en vechten zonder twijfel ook een boodschap van hoop.

‘Wanneer het donker genoeg is, kun je de sterren zien.’

Charles A. Beard, 1874-1948

Verklaring van enkele specifieke termen

Angiogenese. Tumorangiogenese is de vorming van nieuwe bloedvaten die onmisbaar zijn voor de groei van de tumor.

Apoptose. Geprogrammeerde celdood. Iedere cel kan een reeks biochemische stappen zetten die tot zijn eigen dood leiden, een proces dat dient om af te raken van nutteloze of abnormale cellen. In kankercellen kan de apoptose geblokkeerd zijn, wat tot onbeperkte groei leidt.

CT-scan. Reeks gedetailleerde beelden van het lichaam, genomen vanuit verschillende hoeken. Ze worden gevormd door een computer die gekoppeld is aan een röntgenapparaat.

Genoom. Het geheel van het genetisch materiaal van een organisme. Een kankergenoom is de totaliteit van het erfelijk materiaal van een bepaalde kanker cel.

Groefactor. Stof die door het lichaam wordt aangemaakt en die de deling en de overleving van cellen reguleert.

Incidentie. Het aantal nieuwe gevallen van een bepaalde ziekte per jaar, bv. per 100 000 inwoners.

Lymfoom. Kanker die begint in de cellen van het immuunsysteem. Er zijn twee categorieën lymfomen: Hodgkin- en non-Hodgkin.

Melanoom. Vorm van kanker van de melanocyten, de cellen die het pigment melanine aanmaken. Begint vaak in een moedervlek (dan is het een huidmelanoom), maar soms ook in andere gepigmenteerde weefsels, zoals in het oog of de darmen.

Metastase. Synoniem van uitzaaing, de verspreiding van kanker van het ene lichaamsdeel naar het andere.

Monoklonale antilichamen (mAbs). Antilichamen van één enkel type, aangemaakt door één enkele kloon van B-lymfocyten (witte bloedcellen). Binden zich specifiek aan één type antigeen.

PET-scan. Procedure waarbij men radioactieve glucose in een ader injecteert. De scanner maakt gedetailleerde, door een computer verwerkte beelden van de zones waar glucose werd opgenomen. Kankercellen nemen vaak meer glucose op dan normale cellen en lichten op.

Receptor. Molecule op de celmembraan of binnen in de cel. Binding van een bepaalde stof op de receptor veroorzaakt een specifiek biochemisch effect in de cel.

Resistentie. Een kanker die niet op behandeling reageert, noemt men resistent. De kanker kan resistent zijn bij het begin van de behandeling of kan het worden tijdens de behandeling.

Signaaloverdracht. Binding van een stof uit de omgeving aan een receptor op het celoppervlak brengt binnenin biochemische processen op gang waarbij signalen worden doorgegeven van de ene molecule op de andere. Deze beïnvloeden vele functies, waaronder celdeling en celdood. Cellen met permanente defecten in de signaaloverdracht kunnen evolueren naar kankercellen.

Systemisch. Wat het hele lichaam betreft.

Tumor. Een abnormale massa weefsel die ontstaat wanneer cellen zich vaker dan normaal delen of niet afsterven zoals geprogrammeerd is. Een tumor kan goedaardig zijn (dan is het geen kanker) of kwaadaardig (dan is het kanker). Een tumor noemt men ook neoplasme.

Tumormarker. Een molecule die in bloed, andere lichaamsvocht of weefsel voorkomt en die karakteristiek is voor een bepaalde kanker of een stadium ervan. De meeste tumormarkers worden zowel door normale cellen als door kankercellen aangemaakt, maar kankercellen doen dat in grotere hoeveelheden.

Tyrosinekinase-inhibitor (TKI). Stof die de celcommunicatie en -groei belemmert en zo tumorgroei kan voorkomen. Sommige TKI's gebruikt men al voor de behandeling van kanker.

Betrouwbare bronnen

American Association of Cancer Research (AACR). www.aacr.org

American Cancer Society. www.cancer.org

Bracke M, Lardon F, Vandenbergh P, Vanderkerken K. Kanker biomedisch bekeken. Antwerpen: Standaard Uitgeverij / WPG Uitgevers België, 2011. ISBN 978 90 341 9365 0.

Cancer Research UK. www.cancerresearchuk.org

EUCAN. <http://eco.iarc.fr/eucan>

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). www.eortc.org

International Agency for Research on Cancer (IARC). European Cancer Observatory. <http://eu-cancer.iarc.fr>

Lardon F. Een duidelijke kijk op kanker – Als een cel in het lichaam ontspoord. Antwerpen: Standaard Uitgeverij / WPG Uitgevers België, 2011. ISBN 978 90 341 9440 4.

National Cancer Institute (NCI). www.cancer.gov

Organisation of European Cancer Institutes (OEI).

www.oeci-eeig.org

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – NCI. <http://seer.cancer.gov/faststats>



Het sterrenbeeld Kreeft. In vele talen noemt men deze constellatie Krab. De krab is het symbool van kanker en oncologie. Plaat 16 in de HemelAtlas van Alexander Jamieson, 1822.

Samen creëren we kansen

6
Nationale Loterij

www.nationale-loterij.be



2014 DE JONGE BAEKELAND

Biomimicry,
de natuur als laboratorium voor duurzame innovaties

- De neus van een hogesnelheidstrein geïnspireerd op de bek van een ijsvogel;
- De voetzool van een gekko als inspiratie voor nieuwe lijmen;
- Optimalisatie van internetserveren dankzij het communicatiesysteem van bijen.

Allemaal voorbeelden van biomimicry of hoe de mens de natuur nabootst wanneer hij ontwerpt, schetst, uitvindt en ontwikkelt.

Ga op exploratie in de natuur en zoek naar technologische en duurzame mechanismen van organismen die ons inspiratie geven, ons leven kunnen vergemakkelijken, verbeteren en perfectioneren. Laat jullie creatieve geest los en verbaas ons!

Bio-MENS vzw zoekt voor de 6de editie van De Jonge Baeke-land durvers uit de derde graad secundair onderwijs (ASO, TSO, BSO en KSO). Schrijf in als klasgroep t.e.m. 16 februari 2014. De finale vindt plaats op vrijdag 9 mei 2014 in de Nationale Plantentuin in Meise.

Meer info: www.biomens.eu



MENS 89

**Dossier op komst:
Quantummechanica**

- ...
- 55 Muizenissen en knaagzangen
 - 56 Schoon verpakt, lekker gegeten
 - 57 Brein
 - 58 Illusies te koop
 - 59 Je sigaret of je leven
 - 60 Luchtvervuiling
 - 61 Griep, een doder op de loer?
 - 62 Vaccinatie, reddingslijn of dwaallicht?
 - 63 Boordeval energie
 - 64 Een graadje warmer. Quo vadis, Aarde?
 - 65 Energie in het zonnetje
 - 66 ADHD, als chaos overheerst
 - 67 Duurzaam... met kunststoffen
 - 68 Aspecten van evolutie
 - 69 Seksueel overdraagbare aandoeningen
 - 70 Groene Chemie
 - 71 Invasieve soorten
 - 72 Jongeren durven innoveren
 - 73 Op weg naar Mars
 - 74 Waarheen leidt het spoor?
 - 75 Als het bloed niet meer stroomt
 - 76 PVC: harmonie van duurzaamheid en design

- 77 Mariene biodiversiteit
- 78 Systeembioologie
- 79 Bijen
- 80 (Over)Bevolking
- 81 Overbevissing
- 82 Eerlijk eten
- 83 Bamboe
- 84 Kanker, de vijand binnenin
- 85 Biomimicry
- 86 Gehoor en gehoorproblemen
- 87 Geneesmiddelen



O•DEVE 03 322 08 60