

Mevrouw Moelans heeft de prijs gewonnen als aanmoediging voor haar veelbelovend onderzoek naar nieuwe tumormarkers voor borstkanker screening, diagnose en prognose. De prijswinnares heeft sinds 2009 een indrukwekkend aantal publicaties op haar naam staan, voortkomend uit meerdere onderzoekstakken. Naast onderzoek naar betrouwbare methoden om de tumor HER2 status te bepalen en naar de klinische waarde van andere op chromosoom 17 gelegen genen, zijn ook haar moleculair en immuunhistochemisch onderzoek naar factoren die betrokken zijn bij de progressie van ductaal carcinoom *in situ* (DCIS) naar invasief carcinoom en naar (conversie van) de oestrogeen receptor van mogelijk toekomstig klinisch belang. Mevrouw Moelans concentreert zich momenteel op een veelbelovende nieuwe screeningstechniek voor borstkanker.

De belangrijkste risicofactor voor het krijgen van borstkanker is een kiembaan mutatie in het *BRCA1* of *BRCA2* gen. Screening van deze hoog-risico vrouwen gebeurt momenteel met beeldvorming, maar de sensitiviteit van mammografie in deze groep vrouwen is laag en ook MRI volstaat niet door de soms atypische presentatie van erfelijke borsttumoren. Nieuwe screeningsmethoden zijn dus nodig voor het vroegtijdig opsporen van borstkanker, vooral bij vrouwen met een erfelijke belasting. Het bepalen van methyleringsbiomarkers in tepelvocht is een veelbelovende nieuwe screeningsmethode. Onderzoekers in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) startten daarom in 2008 een prospectieve tepelvocht studie om de voorspellende waarde van methylering te bepalen om borstkanker in een vroeg stadium op te sporen. Gedurende vijf jaar wordt jaarlijks tepelvocht afgenomen bij vrouwen met een hoog risico op borstkanker. Het afnemen van tepelvocht met een borstkolf is een niet-invasieve manier om epitheelcellen, eiwitten, RNA en DNA te verkrijgen van de plek waar borstkanker in de meeste gevallen ontstaat: de tepelgangen of ducten. Na het toedienen van een oxytocine neusspray, waardoor myoepitheliale cellen in de melkgangen van de borst contraheren, is het in 94% van de gezonde vrouwen en in 90% van hoog-risico vrouwen mogelijk om tepelvocht te verkrijgen. De procedure wordt goed verdragen, beter dan borstvoeding en mammografie. In het tepelvocht wordt vervolgens naar DNA methylering gekeken, kleine veranderingen in het DNA die ervoor zorgen dat belangrijke genen, die kanker kunnen voorkomen, niet meer werken. Deze methyleringsafwijkingen ontstaan al vroeg tijdens de carcinogenese (het ontstaan van kanker) en worden ook gezien in ogenschijnlijk gezonde cellen rondom een tumor. Hierdoor is methylering een goede biomarker om kanker al in een vroeg stadium op te sporen, bv in lichaamsvloten. Omdat tepelvocht in kleine hoeveelheden geproduceerd wordt, wordt in het UMCU vervolgens gebruik gemaakt van een zeer gevoelige techniek, quantitative multiplex methylation specific PCR (QMMS), die het mogelijk maakt om gelijktijdig de methylering van meerdere borstkanker gerelateerde genen (zoals *APC*, *CCND2*, *SCGB3A1*, *RASSF1*, *RARB*) te meten.

Methyleringswaarden in het tepelvocht van hoog-risico vrouwen worden door mevrouw Moelans op dit moment vergeleken met waarden in tepelvocht van gezonde vrouwen en vrouwen met borstkanker waarbij preoperatief eenmalig tepelvocht is afgenomen. Uit de eerste resultaten blijkt dat vrouwen met borstkanker significant hogere methyleringswaarden laten zien dan gezonde vrijwilligers, en ook worden al verhoogde methyleringswaarden gezien bij hoog-risico vrouwen enkele jaren voordat ze borstkanker ontwikkelen. Dit alles wijst erop dat methylering in tepelvocht een veelbelovende biomarker is voor het vroegtijdig detecteren van borstkanker.

Tepelvocht Projectgroep:

Prof. dr. Paul J van Diest (patholoog)

Prof. dr. Elsken van der Wall (medisch oncoloog)  
Dr. Cathy B Moelans (postdoc)  
Drs. Jolien S de Groot (arts-onderzoeker)  
Annelies Hennink (onderzoeksverpleegkundige)  
Berna Verolme (onderzoeksverpleegkundige)  
Xiaojuan Pan (research analist)