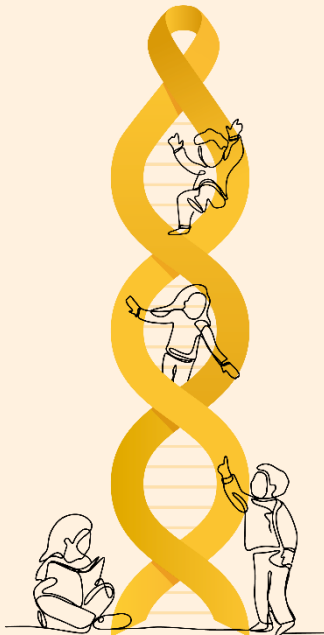


Childhood cancer predisposition

Exploring missing heritability using DNA sequencing approaches



CHARLOTTE DERPOORTER

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad
'Doctor in de Gezondheidswetenschappen' (2023)



Kanker op kinderleeftijd is zeldzaam en omvat minder dan 1% van alle kankerdiagnoses wereldwijd.

Door hedendaagse multimodale behandelingschema's zijn de overlevingskansen de laatste decennia aanzienlijk gestegen. Toch is deze vooruitgang niet voor alle kankertypes even groot en is er nog geen effectieve behandeling voor sommige vormen van kinderkanker. Tegelijk wordt duidelijk dat de gebruikte medicijnen verantwoordelijk zijn voor ongewenste effecten op lange termijn. Nieuwe behandelingsstrategieën zijn daarom cruciaal om enerzijds de overleving van kinderkanker te verbeteren en anderzijds minder nadelige effecten en dus betere levenskwaliteit tot gevolg te hebben.

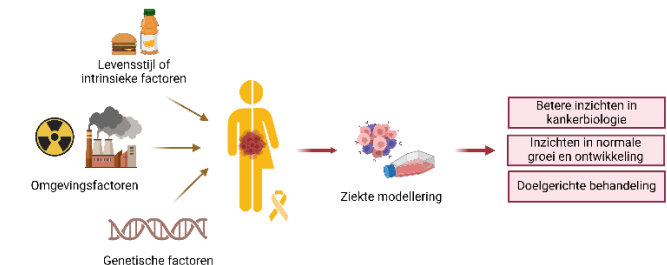
In België krijgen elk jaar ongeveer 520 kinderen en 180 adolescenten de diagnose van kanker. Momenteel kunnen we onvoldoende verklaren waarom kanker zich bij het ene kind ontwikkelt en bij een ander niet. Kanker ontstaat door een samenspel van verschillende factoren, zoals omgevingsfactoren, levensstijl, intrinsieke factoren en genetische factoren. Er wordt geschat dat 10% van de kinderen met kanker een aantoonbare erfelijke aanleg heeft. Algemeen kan een onderliggende vooraanleg tot kinderkanker in de volgende situaties vermoed worden: (1) een familiale of persoonlijke voorgeschiedenis van kanker, (2) specifieke kankertypes en (3) de aanwezigheid van aangeboren aandoeningen of ontwikkelingsstoornissen.

Hoewel er reeds een aantal erfelijke fouten gekend zijn die een rol hebben in het ontstaan van kinderkanker, kunnen we momenteel nog niet alles verklaren. Zo zijn er kinderen met een duidelijk familiaal voorkomen of met typerende klinische kenmerken waarbij geen erfelijke fout kan worden gevonden.

Nieuwe technologische ontwikkelingen, zoals whole exome of whole genome sequencing, maken het mogelijk om het DNA, of de erfelijke code, van een individu in kaart te

brengen en kunnen de onderliggende biologie van kankerontwikkeling verder helpen ontrafelen. De meeste genetische veranderingen in ons DNA zijn niet schadelijk en behoren tot de normale variatie tussen individuen. Sommige veranderingen kunnen echter de functie van een cel verstoren en ervoor zorgen dat kanker zich kan ontwikkelen of dat de kans op het krijgen van kanker groter wordt.

In deze doctoraatsstudie worden deze technieken toegepast bij enkele families met meerdere kinderen met kanker om genetische eigenschappen te identificeren die betrokken familieleden gemeenschappelijk overerven. Hoewel ons DNA veel informatie biedt, is de genetische code moeilijk te interpreteren en is bijkomende uitwerking en modellering in een labo noodzakelijk voordat klinische toepassingen mogelijk worden. In een volgende stap wordt hun eventuele rol bij de ontwikkeling van kinderkanker meer in detail onderzocht. Uiteindelijk zal dit meer inzicht geven in de onderliggende biologie van zowel kanker- als normale ontwikkeling en mogelijkheden bieden tot nieuwe doelgerichte of aangepaste behandelingen.



Curriculum

- 2016 – 2023 Assisterend Academisch Personeel, Universiteit Gent
- 2016 – 2023 Doctoraat in de Gezondheidswetenschappen, Labo PHO
- 2015 – 2016 Data manager & project manager, Belgian Cancer Registry
- 2009 – 2014 Bachelor en Master of Science in Biomedical Sciences, Universiteit Gent

Belangrijkste publicaties

- **Charlotte Derpoorter**, Karl Vandepoele, Araceli Diez-Fraile, Katrien Vandemeulebroecke, Bram De Wilde, Frank Speleman, Nadine Van Roy, Tim Lammens, Geneviève Laureys. "Pinpointing a potential role for CLEC12B in cancer predisposition through familial exome sequencing." *Pediatric Blood & Cancer*. Vol. 66. 2019. e27513
- **Charlotte Derpoorter**, Ruben Van Paemel, Katrien Vandemeulebroecke, Jolien Vanhooren, Bram De Wilde, Geneviève Laureys, Tim Lammens. "Whole genome sequencing and inheritance-based variant filtering as a tool for unraveling missing heritability in pediatric cancer." *Pediatric Hematology and Oncology*. 2022
- **Charlotte Derpoorter**, Victoria Bordon, Geneviève Laureys, Filomeen Haerynck, Tim Lammens. "Genes at the Crossroad of Primary Immunodeficiencies and Cancer." *Frontiers in Immunology*. Vol. 9. 2018. 2544
- Jutte van der Werff ten Bosch, Eva Hlaváčková, **Charlotte Derpoorter**, Ute Fischer, Francesco Saettini, Sujal Ghosh, Roula Farah, Delfien Bogaert, Rabea Wagener, Chris Bacon and Simon Bomken. "How to recognize inborn errors of immunity in a child presenting with a malignancy: guidelines for the paediatric haemato-oncologist." *Pediatric Hematology and Oncology*. Vol. 40(2). 2023. 131-146

Promotoren

Prof. Tim Lammens (PhD)
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent

Prof. Geneviève Laureys (MD, PhD)
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent

Leden van de begeleidingscommissie

Prof. Kathleen Claes (PhD)
Vakgroep Biomoleculaire Geneeskunde, Universiteit Gent

Prof. Bram De Wilde (MD, PhD)
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent

Prof. Tom Boterberg (MD, PhD)
Vakgroep Structuur en Herstel van de Mens, Universiteit Gent

Leden van de examencommissie

Chair: Prof. Kathleen De Preter (PhD)
Vakgroep Biomoleculaire Geneeskunde, Universiteit Gent

Prof. Nadine Van Roy (PhD)
Vakgroep Biomoleculaire Geneeskunde, Universiteit Gent

Prof. Jimmy Van den Eynden (MD, PhD)
Vakgroep Structuur en Herstel van de Mens, Universiteit Gent

Prof. Leen Willems (MD, PhD)
Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie, Universiteit Gent

Prof. Veerle Labarque (MD, PhD)
Centrum voor Moleculaire en Vasculaire Biologie, KU Leuven

Prof. Marjolijn Jongmans (MD, PhD)
Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, UMC Utrecht

*"Not all those who wander,
are lost"*

DANK AAN

Patiënten en families
Stichting tegen Kanker, vzw Kinderkankerfonds,
Wardie's Way, Stichting ME TO YOU

CONTACT

Vakgroep Inwendige Ziekten en Pediatrie (UGent)
Dienst Pediatrie Hematologie-Oncologie en
stamceltransplantatie (UZGent)
Labo PHO
charlotte.derpoorter@ugent.be
T +32 9 332 24 56
www.ugent.be