

Samenvatting proefschrift

Tineke E. Buffart

'DNA copy number profiling of gastric cancer and its clinical implications'

Promotiedatum: 16 december 2008

Universiteit: VU Medisch Centrum Amsterdam

Promotoren:

Prof. dr. G.A. Meijer

Prof. dr. C.J.H. van de Velde

Co-promotoren:

Dr. N.C.T van Grieken

Dr. B. Pinto Morais de Carvalho

Ondanks de dalende incidentiecijfers van maagkanker is het wereldwijd nog steeds de op een na meest frequente oorzaak van sterfte aan kanker. Kennis over de moleculaire pathogenese van maagkanker is beperkt. Meer inzicht in de biologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van maagkanker is belangrijk voor de ontwikkeling van preventieve maatregelen, voor het vinden van 'markers' voor vroege opsporing van maagkanker, voor betere classificatie van maagkanker in relatie tot de therapie keuze en voor het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor nieuwe geneesmiddelen met als doel de mortaliteit door maagkanker te reduceren.

Maagkanker is het resultaat van genetische en epigenetische veranderingen die leiden tot ontregeling van cruciale biologische processen in de cel. Genetische veranderingen leiden vaak tot verlies of toename van delen van een chromosoom of zelfs hele chromosomen in tumor celkernen. Dit kan leiden tot het activeren van oncogenen en het uitschakelen van tumor suppressor genen. Er is grote variatie in maagkanker patiënten wat betreft tumor type en genetische en omgevingsfactoren. Daarom ontwikkelt maagkanker in verschillende patiënten niet volgens precies hetzelfde biologische mechanisme, wat kan leiden tot verschillen in fenotype en klinisch beloop. In dit proefschrift hebben we onderzocht welke patronen van DNA afwijkingen ten grondslag liggen aan verschillen in klinisch gedrag en overleving van de patiënt. Bovendien hebben we in voorloper laesies van maagkanker patronen van DNA afwijkingen gevonden. De hierin gevonden veranderingen zullen waarschijnlijk vroeg in de ontwikkeling van maagkanker plaatsvinden.

In het proefschrift hebben we onder andere aangetoond dat de chromosomale regio's 11q23.3 en 19p13.3 de meeste bijdrage leveren aan de verschillen in genomische profielen

met betrekking tot de leeftijd van het ontstaan van maagkanker en dat enkele relatief weinig frequent voorkomende chromosoomafwijkingen in maagkanker, zoals verlies van chromosoom 5q en 14q, geassocieerd zijn met een goede prognose. Ook de methyleringsstatus van het tumor suppressor gen *MAL* bleek van prognostische waarde voor maagkankerpatiënten.