



## Samenvatting van het proefschrift

Elvira R.M. Bakker

*“Novel aspects of Wnt signaling in development and cancer of the intestine”*

**Promotiedatum:** 12 december 2012

**Universiteit:** Erasmus Universiteit  
Rotterdam

**Promotor:**

Prof. dr. E.J. Kuipers

**Copromotor:**

Dr. R. Smits

Darmkanker is een veelvoorkomende aandoening die gepaard gaat met morbiditeit en mortaliteit. Bij vrouwen is het na borstkanker de meest voorkomende kankersoort, bij mannen staat het op de derde plaats, volgend op long- en prostaatkanker. Het is dan ook van groot belang kennis te hebben van hoe de tumoren ontstaan, en hoe deze zich verder ontwikkelen tot een kwaadaardige ziekte. In de meeste gevallen ligt aan darmkanker een defect ten grondslag in de moleculaire Wnt signaleringsroute. Deze Wnt signalering is van essentieel belang in de darm doordat het de balans reguleert van nieuwe celaanmaak enerzijds en de vorming van gespecialiseerde celtypes met specifieke functies voor de darm anderzijds. Verstoring van deze balans kan dan ook resulteren in abnormale celgroei en ontwikkeling van darmkanker. Dit proefschrift beschrijft mijn bevindingen die laten zien dat niet alleen een verstoring van Wnt signalering an sich, maar tevens de sterkte van het resulterende signaal van groot belang is voor het al dan niet kunnen vormen van een tumor op een bepaalde plaats. Met andere woorden, het type mutatie dat ten grondslag ligt en het daarmee gepaard gaande niveau van Wnt signalering bepalen de eigenlijke tumorpredispositie. Dit manifesteert zich onder meer door verschillende types colorectaal tumoren die zich links- dan wel rechtszijdig ontwikkelen in de dikke darm. Bovendien laten we zien dat het reduceren van Wnt dosering volledige preventie van darmkanker geeft, terwijl de tumorpredispositie zich dan juist verhoogt in borstweefsel. Dit geeft de dominante rol van de sterkte van het Wnt signaal aan in het bepalen van weefselspecifieke tumor predispositie. Tevens hebben we de minder bekende alternatieve Wnt signaleringsroutes onderzocht, waaruit bleek dat componenten hiervan meer aanwezig zijn bij darmkankerpatiënten met een slechte prognose. Deze Wnt5a-gemedieerde signalering blijkt vooral van belang bij migratie en invasie van darmkankercellen, en biedt daarmee perspectieven als mogelijke

kandidaat waarop therapie zou kunnen aangrijpen. Een vergelijkbare rol is weggelegd voor Wnt5a tijdens embryonale darmontwikkeling, waarbij goed georganiseerde Wnt5a gradiënten van essentieel belang zijn voor correcte lengtegroei van het maagdarmkanaal. Samenvattend beschrijft dit proefschrift nieuwe aspecten van Wnt signalering tijdens embryonale ontwikkeling en vooral betreffende kanker van de darm. ◀