

Elles M.J.Boon.

Titel proefschrift: The HGF/MET pathway in colorectal cancer

Promotiedatum: 9 maart 2006

Kanker van de dikke darm is de op twee na meest voorkomende oorzaak van kankerge relateerde sterfte in de Westerse wereld. Om deze vorm van kanker succesvol te kunnen bestrijden is het van cruciaal belang om de onderliggende mechanismen van de ontwikkeling van deze vorm van kanker te ontrafelen. De meeste tumoren van de dikke darm ontwikkelen zich via een aantal voorloperstadia die morfologisch goed gedefiniëerd zijn. Dit proces staat bekend als de adenoma-carcinomasequentie. Tijdens de verschillende stadia van deze sequentie verandert een normale darmepitheelcel in een tumorcel, wat veroorzaakt wordt door verschillende genetische veranderingen in de cel. Deze genetische veranderingen zorgen ervoor dat een cel blijft delen en er geen celdood meer optreedt.

Een darmepitheelcel bevat verschillende signaleringsroutes die de groei van de cel reguleren. De MET-signaleringsroute lijkt een belangrijke rol in het ontstaan en de uitgroei van dikke darmkanker te spelen. Uit eerdere studies is gebleken dat MET tot overexpressie komt in darmkanker en daarnaast dat het gen geamplificeerd is in primaire darmtumoren en levermetastasen. Verder heeft eerder onderzoek laten zien dat het ligand van MET, HGF, geactiveerd wordt in cellen van de dikke darm. Overexpressie van MET, *MET* amplificatie en een verhoogde activatie van HGF suggereren dat de MET-signaleringsroute een belangrijke rol speelt in dikke darmkanker. In dit proefschrift hebben we daarom de expressie, regulatie en rol van MET in dikke darmkanker onderzocht.

In dit proefschrift wordt beschreven dat MET tot overexpressie komt in alle stadia van de adenoma-carcinomasequentie. In het eerste stadium speelt ontregeling van de WNT-signaleringsroute, door o.a. mutaties in het *APC* gen, een centrale rol. Overexpressie van MET in dit stadium impliceert dat deze overexpressie gereguleerd kan worden door WNT-signalering. Inhibitie van WNT-signalering in cellijnen afgeleid van darmkankerpatiënten verlaagt de expressie van MET. Hiermee wordt aangetoond dat MET een target is van de WNT signaleringsroute. Daarnaast laten we zien dat overexpressie van MET in een cellijn afgeleid van normaal darmepitheel resulteert in een verlaging van de expressie van E-cadherine, in de formatie van kolonies in soft agar en in een versnelde tumorgroei in naakte muizen. Hieruit kunnen we concluderen dat overexpressie van MET in darmepitheelcellen leidt tot transformatie en vervolgens tumorgroei kan bevorderen.

De expressie van MET kan dus worden gereguleerd door WNT-signalering, maar daarnaast kan de overexpressie van MET in primaire darmtumoren en levermetastasen ook veroorzaakt zijn door amplificatie van het *MET* gen. Verder is MET activatie door mutaties in andere solide tumoren beschreven, maar in dit proefschrift worden er geen activerende *MET* mutaties aangetroffen in primaire darmtumoren en levermetastasen. De studies beschreven in dit proefschrift impliceren dat de HGF/MET signaleringsroute een belangrijke rol speelt in kanker van de dikke darm en dat het een nieuwe target voor therapie zou kunnen zijn.

*Elles M.J. Boon*