



Samenvatting van het proefschrift

Anke H. Sillars-Hardebol

"Chromosome 20q genes in the pathogenesis of colorectal cancer"

Promotiedatum: 12 maart 2012

Universiteit: Vrije Universiteit Amsterdam

Promotor:

Prof. Dr. G.A. Meijer

Co-promotor:

Dr. B. Carvalho

Dr. R.J.A. Fijneman

Dikke darmkanker is een belangrijk gezondheidsprobleem met een hoge incidentie en mortaliteit. Dikke darmkanker (colorectaal carcinoom) ontwikkelt zich uit een goed gedefinieerde voorloper lesie, de adenoom. Adenomen komen veel voor in de populatie, maar worden meestal niet kwaadaardig. Er is er nog veel onbekend over de veranderingen die de progressie van adenomen naar carcinomen stimuleren. Extra kopieën (gain) van de lange arm van chromosoom 20 (20q) is sterk geassocieerd met de progressie van adenomen naar carcinomen. Anke Sillars-Hardebol deed onderzoek naar de biologische en metabole processen die bijdragen aan de progressie van colorectale adenomen naar carcinomen en naar de genen op chromosoom 20q die adenoom naar carcinoom progressie stimuleren.

Met behulp van een pathway analyse programma werd gevonden dat verschillende processen (chromosomale instabiliteit, proliferatie, differentiatie, invasie, stroma activatie, angiogenese en vetzuurmetabolisme) veranderde activiteit vertonen in carcinomen ten opzichte van adenomen. Binnen deze processen werden belangrijke genen voor pathway activiteit geïdentificeerd. Van 36 kandidaat genen op chromosoom 20q die mogelijk adenoom naar carcinoom progressie stimuleren werd op gekweekte darmkankercellen onderzocht wat hun effect is op de levensvatbaarheid, groei zonder hechting en invasie. Van verschillende genen die deze kankergerelateerde processen in gekweekte darmkankercellen beïnvloedden werd de correlatie onderzocht tussen DNA, RNA en eiwit niveau. Hieruit bleek dat AURKA en TPX2 belangrijke genen zijn die 20q-geassocieerde adenoom naar carcinoom progressie stimuleren. Ook andere genen (o.a. BCL2L1, CSE1L, DIDO1 en RBM39) bleken een rol te spelen in de progressie. Deze informatie kan bijdragen aan de ontwikkeling van een moleculaire test om individuen te identificeren die waarschijnlijk dikke darm adenomen hebben met een hoog risico op progressie. Door alleen de individuen te identificeren die adenomen

hebben met een hoog risico op progressie kan worden voorkomen dat individuen met adenomen die niet kwaadaardig zullen worden (ca. 95% van alle adenomen) ten onrechte worden behandeld. ◀