



## **Samenvatting van het proefschrift**

E. van den Broek

*"Chromosomal breakpoints in colorectal cancers"*

**Promotiedatum:** 16 december 2016

**Universiteit:** Vrije Universiteit van Amsterdam

**Promotor:**

Prof. Dr. G.A. Meijer

**Copromotor:**

Dr. R.J.A. Fijneman

Dikkedarmkanker, ook wel colorectaal kanker genoemd, is een veel voorkomende ziekte. Ongeveer de helft van deze patiënten zal aan de gevolgen van de ziekte overlijden. Om de prognose van de patiënten in te schatten, wordt in de kliniek een tumor classificatie systeem gehanteerd die gebruik maakt van de grootte van de tumor en aanwezigheid van uitzaaiingen naar lymfeklieren en/of andere organen. Deze classificatie van tumoren staat bekend als het TNM-systeem. Op dit moment wordt de prognose en behandeling van colorectaal kanker patiënten voornamelijk bepaald aan de hand van de tumor karakteristieken zoals bepaald bij het TNM systeem.

Colorectaal kanker wordt veroorzaakt door veranderingen in het DNA en de ontwikkeling wordt gekenmerkt door een toename van mutaties in het DNA van de tumor cel die ontstaan door instabiliteit van het genoom. Mutaties in het DNA kunnen small nucleotide variants (SNVs; tot enkele baseparen) betreffen, maar ook grote delen van chromosomen waarbij het aantal kopieën van een of meerder chromosomen afwijkend is, ook wel copy number aberrations (CNAs) genoemd. Bij CNAs is mogelijk ook de structuur van het chromosoom afwijkend, een structural variants (SV), doordat het chromosoom gebroken is en eventueel door het reparatie mechanisme weer is samengevoegd met een ander deel dan het originele deel. Voor al deze DNA mutaties geldt dat zij de normale functie van genen kunnen beïnvloeden wat vervolgens ook kan leiden tot progressie van de ziekte.

Het bepalen van DNA afwijkingen in de tumor kan mogelijk de tumor classificatie verbeteren ten aanzien van prognose van colorectaal kanker patiënten alsook de response op bepaalde therapie. In tegenstelling tot de veel uitgebreider bestudeerde SNVs en CNAs, is het effect van genen die gemuteerd zijn door SVs op tumorbiologie en tumorclassificatie weinig onderzocht. Ons onderzoek verschaft een overzicht van genen die aangedaan zijn door breekpunten in het spectrum van benigne tot maligne colorectale tumoren. Het laat zien dat

chromosomale breekpunt genen een veel voorkomende DNA afwijking is. Bovendien lijken deze non-random afwijkingen significant bij te dragen aan colorectale tumor ontwikkeling in aanvulling op SNVs en CNAs.