



Samenvatting van het proefschrift

Elmer Hoekstra

"Phosphatases in cancer; shifting the balance"

Promotiedatum: 3 december 2015

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. M.P. Peppelenbosch

Co-promotor:

Dr. G.M. Fuhler

Normaliter bevatten cellen regulerende mechanismen die er voor zorgen dat een cel op het juiste moment gaat delen, maar bij kankercellen zijn deze mechanismen vaak verstoord. Veel van de processen die bijdragen tot tumorvorming staan onder nauwgezette controle van eiwitten, die aan- en uitgezet kunnen worden middels fosforylering. Fosforylering houdt in dat een fosfaat-groep aan een eiwit wordt gekoppeld, wat meestal leidt tot de activering van dit eiwit. Het toevoegen van deze fosfaat-groepen wordt geregeld door een specifieke groep eiwitten, de 'kinase enzymen'. Het tegenovergestelde proces, het verwijderen van de fosfaat-groep, ook wel defosforylering genoemd, wordt gedaan door de 'fosfatase enzymen'. Aangezien er in kankercellen vaak een overtollige fosforylering van eiwitten wordt gevonden, is er in de onderzoekswereld veel aandacht geweest voor de rol die kinasen spelen in kanker. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van nieuwe medicijnen die de activiteit van verschillende kinasen kunnen verminderen, en sommige hiervan hebben zeer veelbelovende resultaten laten zien in de kliniek. De rol van de even belangrijke fosfatasen in het kankerproces is daarentegen erg onderbelicht gebleven. Het doel van dit proefschrift was dan ook om de rol en de mogelijke klinische toepassingen van fosfatasen in kanker in kaart te brengen.

In het kort zouden we kunnen zeggen dat wij, met het werk gepresenteerd in dit proefschrift, laten zien dat fosfatasen een stuk belangrijker zijn voor de maligniteit van tumoren dan men voorheen aan nam. Wij presenteren drie fosfatasen, LMWPTP, SHIP2 en PTP1B, die allen verhoogd zijn in kankercellen, en daar bijdragen aan cel overleving, resistentie en metastaserings-processen. Hoewel wij ons nu hebben beperkt tot prostaat en darm-tumoren is het heel wel mogelijk dat fosfatasen ook in andere tumor-typen een oncogene rol vervullen. Het remmen van deze fosfatasen is dan ook mogelijk een goede strategie in de bestrijding van verschillende tumoren. Verder onderzoek zal moeten aantonen in hoeverre andere fosfatasen tumorgroei bevorderen en in welke typen kanker. Wij hopen dan ook dat ons werk internationaal onderzoekers zal aansporen fosfatasen nader te bestuderen, en dat dit onderzoek een stap is in de richting van nieuwe medicamenteuze oplossingen voor deze, nog altijd dodelijke, ziekte.