



Samenvatting van het proefschrift

W.K. Utomo

"Combating (Pre)malignant Pancreatic Disease: High Time for Molecular Markers"

Promotiedatum: 22 december 2015

Universiteit: Erasmus Universiteit Rotterdam

Promotor:

Prof. dr. M.P. Peppelenbosch

Prof. dr. M.J. Bruno

Co-promotor:

Dr. G.M. Fuhler

Dr. H. Braat

Pancreaskanker is nog steeds een van de meest dodelijke vormen van kanker, en staat op de vijfde plek wat betreft kanker-gerelateerde doodsoorzaken in Europa. Slechts 5% van de mensen met pancreaskanker overleeft langer dan 5 jaar na diagnose. Een belangrijke reden voor deze slechte overlevingskans is dat pancreaskanker zelf weinig symptomen veroorzaakt, waardoor de ziekte vaak pas ontdekt wordt in vergevorderd stadium, als deze al is uitgezaaid in het lichaam.

In dit proefschrift richten wij ons op de vroegtijdige ontdekking van mogelijk kwaadaardige cysten in de pancreas. Pancreascysten kunnen grofweg worden opgedeeld in twee groepen - goedaardige cysten, en neoplastische cysten (PCN), die de potentie hebben om te ontaarden in kanker en veelal middels operaties worden verwijderd. Maar ook binnen de PCN kunnen we verschillende typen onderscheiden, die ieder een eigen risico voor maligne onttaarding met zich mee dragen. Wij laten zien dat het nog altijd lastig is de verschillende PCN van elkaar te onderscheiden, waardoor patiënten met laag-risico PCN onnodig worden geopereerd. Wij zijn dan ook op zoek gegaan naar mogelijke moleculaire methoden om hoog-risico PCN voor de operatie op te sporen en tonen aan dat detectie van mucine in het pancreascyste vocht kan bijdragen tot een betere herkenning van mucineuze cysten. Andere markers, zoals microRNA's en cell-vrije DNA in het cystevocht, droegen niet bij aan een beter onderscheiding tussen hoog-risico en laag-risico cysten. In het tweede deel van het proefschrift laten wij zien dat het remmen van de kinase mTOR, een eiwit betrokken bij celgroei en eiwitsynthese, een rol kan spelen in preventie en behandeling van pancreaskanker. Chronische ontsteking van de pancreas, ook wel chronische pancreatitis genoemd, geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van pancreaskanker. Chronische ontstekingsreacties veroorzaken productie van toxische stoffen die DNA schade kunnen veroorzaken, waardoor cellen oncogene mutaties kunnen oplopen.

Wij laten zien dat het activeren van het endocannabinoid systeem een immunomodulerend effect heeft in chronische pancreatitis patiënten via remming van de kinase mTOR. Verder onderzoek zal moeten aantonen of dit ook daadwerkelijk het risico op het ontwikkelen van pancreaskanker kan verlagen. Tenslotte laten wij zien dat de kinase mTOR overmatig geactiveerd is in een subpopulatie van patiënten met pancreaskanker en dat rapamycine, een remmer van de kinase mTOR, mogelijk een goede aanvulling zou kunnen zijn in deze groep patiënten.