



Samenvatting van het proefschrift

S.W. ten Broeke

"PMS2-associated Lynch syndrome: The odd one out"

Promotiedatum: 20 september 2018

Universiteit: Universiteit van Leiden

Promotores:

Prof. dr. C.J. van Asperen

Prof. dr. J. Morreau

Copromotores:

Dr. M. Nielsen

Dit proefschrift gaat over patiënten met PMS2-geassocieerd Lynch syndroom, een erfelijke vorm van darm- en baarmoederkanker. Naar verhouding was er tot voor kort nog maar weinig bekend over deze patiëntengroep, met name in vergelijking met Lynch syndroom veroorzaakt door mutaties in de genen MLH1 en MSH2. Meer onderzoek naar PMS2-geassocieerd Lynch syndroom was dan ook nodig. Dit proefschrift bevestigt het eerdere beeld van een relatief mild fenotype en vond dat het risico op darmkanker tot de leeftijd van 80 jaar 12-13% is en voor baarmoederkanker 14%. Bij het interpreteren van deze risico's moet benoemd worden dat zowel binnen als tussen families veel fenotypevariabiliteit gezien wordt. De verklaring daarvoor moet waarschijnlijk gezocht worden in zogenoemde modifiers (risico-beïnvloedende factoren).

In het proefschrift zijn daarom drie studies beschreven waarin potentieel relevante modifiers werden onderzocht in PMS2 families, namelijk de invloed van het effect van milde risicovarianten in het DNA (single nucleotide polymorphisms, ook wel SNPs genoemd), leefstijlfactoren en genetische anticipatie. Geen van deze modifiers bleken echter een verklaring te vormen voor de geobserveerde fenotype variabiliteit en meer onderzoek is nodig om tot individuele risicoschattingen te komen.

De verschillen in het klinisch beeld tussen PMS2- en andere Lynch patiënten leidde ook tot de vraag of de tumoren zelf PMS2-specifieke karakteristieken hebben en wat de rol van een PMS2 mutatie is in het ontstaan van tumoren. Om die reden zijn ook twee studies uitgevoerd waarin gekeken werd naar deze kenmerken. De conclusie die uit deze twee studies getrokken kan worden is dat hoewel PMS2 mutaties wel een rol lijken te spelen in de progressie van darmkanker, ze mogelijk niet de oorzaak zijn van het ontstaan van een tumor (figuur 1). Deze hypothese wordt verder gestaafd door observaties dat PMS2-mutatiedragers die regelmatige colonoscopieën en, indien nodig, poliepectomieën ondergaan, slechts zeer zelden darmkanker ontwikkelen. Dit in tegenstelling tot andere Lynch patiënten die tot 46% kans hebben om ondanks deze surveillance toch darmkanker ontwikkelen.

Figuur 1: Een beschrijving van de twee manieren waarop darmkanker zich in Lynch syndroom patiënten ontwikkelt. Onze data suggereert dat alleen de bovenste route daadwerkelijk plaatsvindt bij PMS2 mutatie dragers.

Dit proefschrift toont aan dat PMS2 mutatie dragers een aparte entiteit zijn onder Lynch syndroom patiënten en de hier beschreven studies bieden evidence voor een aanpassing van de surveillance richtlijnen.