Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/101327

File ID	101327
Filename	Nederlandse Samenvatting Voor de leek

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Colon cancer susceptibility genes in mice and humans
Author	C.A.L. Ruivenkamp
Faculty	Faculty of Medicine
Year	2003
Pages	119

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/141819

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other then for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

Nederlandse Samenvatting

Voor de leek

Nederlandse Samenvatting

(voor de leek)

Voor vele ziekten, waaronder kanker, geldt dat de gevoeligheid voor het krijgen ervan verschilt van persoon tot persoon. Sommige personen krijgen een bepaalde ziekte wel, terwijl anderen deze niet of op een veel latere leeftijd krijgen. Bovendien kan de ernst van de aandoening ook nog tussen personen variëren. Deze verschillen in gevoeligheid voor het krijgen van een ziekte worden zowel bepaald door leefgewoonten (bijv. het eetpatroon van een persoon) als door erfelijke factoren (de genen) (Hoofdstuk 1). Met het onderzoek beschreven in dit proefschrift proberen wij bij te dragen aan de vraag: "Waarom een bepaalde persoon wel dikke darmkanker krijgt en een andere persoon niet".

Dikke darmkanker is één van de meest voorkomende kankers in West Europa. In Nederland alleen al sterven meer dan 4000 mensen per jaar aan darmkanker. In 10% van de gevallen is bekend dat erfelijke factoren hiervoor verantwoordelijk zijn. Dit noemen we de erfelijke of familiaire vormen van kanker. In de overige 90% is geen direct aanwijsbare erfelijke component bekend. Dit noemen we de sporadische vormen van kanker. Ondanks dat er geen direct waarneembare erfelijke factoren aanwezig zijn, worden deze vormen toch door een groot aantal erfelijke factoren, die elk een relatief klein effect hebben, beïnvloed. Deze factoren noemen we de gevoeligheidsgenen (Hoofdstuk 1). Het is belangrijk om deze gevoeligheidsgenen op te sporen, zodat een beter inzicht in het ontstaan van dikke darmkanker kan worden verkregen en vervolgens nieuwe therapieën ontwikkeld kunnen worden.

Een muizenmodel is zeer geschikt om gevoeligheidsgenen te identificeren, omdat de muis tumoren kan ontwikkelen vergelijkbaar met die in de mens en het muis genoom in hoge mate lijkt op het genoom van de mens. Bovendien kunnen zowel de omgevingsfactoren als ook de genetische samenstelling van muizen experimenteel gecontroleerd worden. Grote verschillen in gevoeligheid voor kanker worden waargenomen wanneer men inteelt muizenstammen met elkaar vergelijkt. Omdat alle inteelt muizenstammen onder identieke leefomstandigheden gehouden worden, moeten de verschillen in gevoeligheid veroorzaakt worden door variatie in de gevoeligheidsgenen, welke doorgegeven worden via de kiembaan.

Om de gevoeligheid voor dikke darmkanker te bestuderen, zijn in dit proefschrift recombinant congene muizen stammen (RCS) gebruikt. Dit model bestaat uit 20 inteelt stammen die elk een willekeurige 12.5% genen dragen van de voor dikke darmkanker gevoelige muizenstam STS (donorstam) en 87.5% genen dragen van de ongevoelige stam BALB/c (achtergrondstam). De 20 RCS verschillen onderling in dikke darmkankergevoeligheid. Door een gevoelige RCS te kruisen met de ongevoelige stam BALB/c zal de 12.5% genen van de gevoelige stam STS 'verdeeld' worden over de nakomelingen, bijv. nakomeling A heeft gevoeligheidsgen N wel geërfd, terwijl nakomeling B gen N niet heeft geërfd. Door van alle nakomelingen te bepalen welke erfelijke factoren ze van de gevoelige of ongevoelige stam geërfd hebben en daarnaast hun gevoeligheid voor het ontstaan van dikke darmtumoren (aantal

tumoren) vast te stellen, kan bepaald worden welke gebieden van het genoom geassocieerd zijn met de gevoeligheid voor dikke darmkanker. Op deze manier zijn naast de 5 al bekende dikke darmkankergevoeligheidsgebieden *Scc1–Scc5* (voor Susceptibility to colon cancer) nog 9 nieuwe gevoeligheidsgebieden gevonden, *Scc6–Scc9* (Hoofdsruk 2) en *Scc11–Scc15* (Hoofdstuk 3). Deze gebieden noemen we loci en bevatten meerdere genen. De volgende stap is uit te vinden welk gen in dit gebied verantwoordelijk is voor de dikke darmkankergevoeligheid.

Het is opvallend dat de meeste *Scc* loci op zichzelf geen direct effect hebben, maar onderling samenwerken (genetische interactie). Het effect van zo'n gevoeligheidsgen is afhankelijk van het gevoeligheidsgen waarmee het een interactie aangaat, en andersom. De hoge frequentie van genetische interacties suggereert dat er mogelijk complexe netwerken van gevoeligheidsgenen bestaan.

Wanneer wij de chromosoom locatie van de *Scc* loci vergeleken met die van longkankergevoeligheidsloci (*Sluc* loci, voor Susceptibility to lung cancer), blijken de twee type kankergevoeligheidsgenen vlak bij elkaar te liggen (Hoofdstuk 3). Dit zou kunnen betekenen dat er identieke gevoeligheidsgenen bestaan die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van verschillende typen kanker. De identificatie van *Scc* genen en/of *Sluc* genen zal dit moeten bewijzen, maar als deze hypothese waar blijkt te zijn, zal er veel over de algemene werking van kankergevoeligheid bekend worden.

Wij hebben een kandidaatgen gevonden voor *Scc1*: het protein tyrosine receptor type-J (*Ptprj*) gen (Hoofdstuk 4). De rol van dit enzym (*PTPRJ)* bij de mens is ook bestudeerd in dikke darmtumoren (hoofdstuk 4). Het blijkt dat ±50% van de darmtumoren één van de twee *PTPRJ* kopieën verliest. Dit is eveneens het geval voor de geteste long- en borsttumoren. Een tumor lijkt *PTPRJ* dus liever kwijt dan rijk te zijn. Verlies van *PTPRJ* in een tumorcel zal dus een groeivoordeel op moeten leveren. Deze resultaten worden ondersteund door studies waaruit blijkt dat *PTPRJ* in een normale cel de celgroei onder controle houdt door een groeiremmende functie uit te oefenen.

Wij hebben verder onderzoek gedaan naar het verlies van *PTPRJ* in de mens door te onderzoeken welke andere veranderingen er in het DNA van een goedaardige (adenoom) en kwaadaardige (carcinoom) tumor optreden naast verlies van *PTPRJ* (Hoofdstuk 5). Dit onderzoek laat zien dat verlies van *PTPRJ* wordt gevolgd door het verlies van de lange arm van chromosoom 18 (18q) in progressieve adenomen (stadium voordat een tumor een carcinoom wordt). Dit kan betekenen dat verlies van *PTPRJ* in combinatie met verlies van chromosoom 18q de ontwikkeling van kwaadaardige tumoren versnelt.

Dit proefschrift beschrijft niet alleen de detectie van 9 nieuwe dikke darmkankergevoeligheidsloci, maar ook de identificatie van het eerste dikke darmkankergevoeligheidsgen *Scc1* als *Ptprj*. We laten zien dat dit gen ook betrokken is bij kanker in de mens en hier een interactie aangaat met verlies van chromosoom 18q om een kwaadaardige tumor te vormen. Verder laten we zien dat het mogelijk is dat dit gevoeligheidsgen (en andere genen)

betrokken kan zijn bij andere typen kankers. In de toekomst zal de precieze rol van *PTPRJ* in het ontstaan van (dikke darm) kanker verder bestudeerd moeten worden.