



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Mismatch repair and MUTYH deficient colorectal cancers : at the crossroad of genomic stability and immune escape

Cunha Carvalho de Miranda, N.F. da

Citation

Cunha Carvalho de Miranda, N. F. da. (2013, November 19). *Mismatch repair and MUTYH deficient colorectal cancers : at the crossroad of genomic stability and immune escape*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/22278>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/22278>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/22278> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Cunha Carvalho de Miranda, Noel Filipe da

Title: Mismatch repair and MUTYH deficient colorectal cancers : at the crossroad of genomic stability and immune escape

Issue Date: 2013-11-19

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In dit proefschrift werden twee subtypes van kanker in de dikke darm bestudeerd, die ontstaan in de context van twee DNA reparatie defecten, te weten een DNA mismatch reparatie deficientie en een DNA base excisie reparatie defect. Dikke darm kanker is een veel voorkomende en een van de dodelijkste ziekten in de wereld. Hoewel de naam eenduidig lijkt, is dikke darm kanker genetisch een heterogene ziekte. Twintig procent van alle dikke darm tumoren tonen een DNA mismatch reparatie deficiente. Ten gevolge van deze deficientie worden veel voorkomende secundaire fouten (mutaties) in het DNA, die vooral ontstaan tijdens de celdeling, niet meer goed herkend en hersteld. De aanwezigheid van de secundair ontstane mutaties in zich herhalende DNA patronen kunnen worden getest middels een “microsatelliet instabiliteits” analyse, waarbij een “MSI-High” fenotype een aanduiding is van een DNA mismatch reparatie defect. MSI-H kan sporadisch ontstaan of gevonden worden in de context van erfelijke mutaties in een van de mismatch reparatie genen, passend bij het Lynch syndroom. Mensen die zowel van hun moeder als vader een mild defect in het DNA base excisie reparatie gen *MUTYH* hebben geërfd, ontwikkelen meestal veel poliepen in de dikke darm en hebben dien ten gevolge een verhoogde kans op dikke darm kanker. Dikke darm kanker in de context van deze *MUTYH* geassocieerde polyposis (MAP) betreft minder dan 1% van alle gediagnosticeerde dikke darm kankers.

Bij microscopisch onderzoek van DNA mismatch en in mindere mate DNA base reparatie deficientie wordt vaak een opvallende influx van tumor infiltrerende lymfocyten (TIL's) gezien. Dit kan worden verklaard door een verhoogde respons van het immuunsysteem (de afweer) op gemuteerde tumor eiwit fragmenten, die ontstonden ten gevolge van de secundair ontstane DNA mutaties. De afweer reactie zou zelfs de tumor kunnen opruimen, waardoor de tumor mechanismen moet ontwikkelen om deze afweer te ontlopen. Inderdaad toonden met name de genoemde DNA reparatie deficiente tumoren een verhoogde mate van afschakeling van HLA (humane leucocyten antigeen) klasse I moleculen. HLA moleculen zijn betrokken bij het presenteren van lichaamseigen en lichaamsvreemde eiwitdelen (waaronder tumoreiwitdelen) aan de afweer. We toonden aan dat het verlies van HLA klasse I in dikke darm tumoren van Lynch en MAP patiënten ontstaat middels mutaties in het beta2microglobuline gen. Daarentegen de niet erfelijke vorm van DNA reparatie deficiente dikke darmkanker weet hetzelfde te bereiken door afschakeling van componenten van de antigeen presenterende machinerie (APM). Waarom er zo'n duidelijke scheiding binnen de subgroepen is onduidelijk, doch intrigerend.

Vervolgens werd in een relatief grote subgroep van Lynch syndroom dikke darm kankers onderzocht of er een relatie bestaat tussen de aanwezigheid en de hoeveelheid TIL's, hun subtypering en het HLA expressie verlies. Tevens werd de relatie onderzocht met het stadium van de ziekte. In tumoren met HLA klasse I verlies werden grotere hoeveelheden geactiveerde TIL's gevonden, alsof deze tumoren onder selectieve druk stonden tumor subklonen te genereren die de afweer reactie konden ontlopen. Een grotere mate van TIL's werd gevonden in vroegere vergeleken met latere tumor stadia, hetgeen een anti-tumorigene rol van deze TIL's doet vermoeden. Vervolgens werd ook een geactiveerde immuun cel gevonden met kenmerken van een zogenaamde “natural killer” cel. Uitgebreide marker analyse van deze cel leidde niet tot preciese karakterisering van dit celtype. De aanwezigheid van deze geactiveerde immuuncel bleek te correleren met de afwezigheid van tumor uitzaaiingen.

Daarnaast werd het meest frequent gemuteerde gen in MSI-H tumoren, *TGF-β*, bestudeerd. Tot nu toe werd aangenomen dat mutaties in dat gen resulteerden in het verlies van

eiwitfunctie door de frameshift mutaties die gevonden werden. Er werd ontdekt dat cellen met een biallelische frameshift mutatie in *TGFBR2* nog in staat zijn om TGF- β signalen door te geven. Er werd verondersteld dat hetzelfde mechanisme dat leidt tot DNA mutaties ook verantwoordelijk is voor het herstel van veranderingen in *TGFBR2* op transcriptieniveau. Het interessante is dat MSI-H tumoren nog enige mate van TGF- β gevoeligheid bleken te hebben gezien het voorkomen van biallelische mutaties zonder frameshift reparatiemechanisme zeldzaam zijn. In het licht van de bovengenoemde bevindingen zal het heersende beeld over de rol van het TGF- β signaalroute in de tumorigenese van MSI-H tumoren herzien moeten worden.

Voorts werden de bevindingen aangaande MSI-H en MAP tumoren in het licht van andere onderzoeksresultaten geplaatst en werd voorgesteld dat de oncogene processen in deze tumoren voornamelijk afhankelijk zijn van de interactie van de tumor cellen met hun micromilieu. Tenslotte werd een aantal suggesties gedaan tot het voortzetten van dit onderzoek.