



Universiteit
Leiden
The Netherlands

DNA damage signaling networks: from stem cells to cancer

Carreras Puigvert, J.

Citation

Carreras Puigvert, J. (2011, October 20). *DNA damage signaling networks: from stem cells to cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17980>

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/1887/17980>

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

Appendix

Nederlandse samenvatting

Resum en Català

Curriculum vitae

List of publications

Acknowledgments

Nederlandse samenvatting

Het menselijk lichaam, dat bestaat uit biljoenen cellen, wordt dagelijks blootgesteld aan gevaarlijke stoffen die onherstelbare schade kunnen veroorzaken. Cellen bevatten DNA, hun “kookboek”, wat bestaat uit duizenden pagina’s informatie, de genen. Wanneer de cellen de instructies in dit boek volgen, kunnen ze eiwitten produceren die ze nodig hebben om hun functie uit te voeren.

De bedreigingen waaraan de cellen worden blootgesteld komen onder andere van stoffen uit ons dagelijks leven, zoals rook, chemicaliën en UV van de zon; maar ook van chemische reacties die plaatsvinden binnenin de cellen. Deze schadelijke stoffen kunnen het “kookboek” (het DNA) op verschillende manieren beschadigen: (i) ze kunnen twee pagina’s aan elkaar lijmen, (ii) ze kunnen een of meer pagina’s verwijderen en (iii) ze kunnen tekens toe voegen aan de pagina’s waardoor ze onleesbaar worden.

Om de cellen van ons lichaam juist te laten functioneren, is het is van cruciaal belang dat het DNA intact blijft. Als het DNA beschadigd raakt, worden reactie en reparatie mechanismen geactiveerd. De reactie mechanismen dienen als een eerste hulpmiddel om de beschadigde bladzijden van het boek op te sporen; de reparatie mechanismen zullen, als een zeer toegewijde bibliothecaris, ervoor zorgen dat de pagina’s in het kookboek goed hersteld worden. Helaas functioneren de reparatie mechanismen soms niet goed, met als gevolg dat de cellen de recepten niet goed kunnen lezen, waardoor ze zich abnormaal gaan gedragen

en kanker kunnen ontwikkelen. Tussen de cellen waaruit het menselijk lichaam bestaat, bevindt zich een heel bijzonder celtype, de stamcellen. Dit zijn de enige cellen die de mogelijkheid hebben om een ander type cel van het lichaam te worden. Ze komen voort uit het embryo, waar ze verantwoordelijk zijn voor het vormen van de verschillende weefsels en organen. Ook in het volwassen lichaam blijven stamcellen nieuwe cellen van alle organen vormen. Stamcellen spelen dus een cruciale rol in de ontwikkeling en functie van het menselijk lichaam, daarom moet hun DNA ongedeerd blijven. Wanneer het DNA van de stamcellen beschadigd is, kan dat leiden tot ernstige ziekten variërend van kanker tot vroegtijdige veroudering van het lichaam. Door het bestuderen van het “kookboek” van de stamcellen kunnen we beter begrijpen wat er gebeurt wanneer het DNA beschadigd is en de reparatie mechanismen worden geactiveerd.

In sommige gevallen wordt het DNA foutief gerepareerd, waardoor stamcellen kwaadaardig kunnen worden. In **hoofdstuk 2** bespreek ik hoe de eigenschappen van stamcellen en hun micro-omgeving, ook wel “niche” genoemd, de reactie op behandelingen tegen kanker kunnen beïnvloeden. De oorsprong van kankerstamcellen blijft onduidelijk. De twee belangrijkste hypothesen zijn dat ze kunnen ontstaan uit defecte stamcellen die daardoor kwaadaardig worden, of uit kankercellen die eigenschappen van stamcellen hebben gekregen. Men denkt dat kankerstamcellen verantwoordelijk zijn voor het aanleveren van de cellen voor de tumormassa en dat hun specifieke eigenschappen, samen met

hun niche, de reactie van de tumor op antikankertherapie moduleren.

Kanker is niet het enige gevolg van beschadigd DNA. Wanneer de beschadiging in het DNA van de cellen te ernstig is en niet kan worden hersteld, ondergaan ze geprogrammeerde celdood ook wel ‘apoptose’ genoemd, om te voorkomen dat deze defecte cellen kwaadaardig worden. Apoptose vindt dagelijks plaats in het menselijk lichaam om beschadigde cellen te verwijderen en het wordt ook gebruikt om ongewenste cellen met behulp van medicijnen tegen kanker te verwijderen. In **hoofdstuk 3** beschrijf ik een methode om te laten zien hoe cellen apoptose ondergaan bij blootstelling aan een anti-kanker medicijn. De verandering in het oppervlak van apoptotische cellen kan worden aangetoond met behulp van een fluorescerende probe. Deze methode wordt gebruikt om de dood van de cellen te volgen in “real time”. Dit is belangrijk om de dynamiek van de reactie van cellen op medicijnen te begrijpen.

Het “kookboek” bevat duizenden zeer complexe pagina’s en als ze beschadigd zijn, zijn de reparatie mechanismen al even complex. Om goed te functioneren, is communicatie binnen het netwerk van eiwitten die betrokken zijn bij de herkenning van schade en de reactie hierop cruciaal. Dit heet “signalering”. Signalering gebeurt via chemische veranderingen in deze eiwitten, genaamd “posttranslationale veranderingen”. In **hoofdstuk 4** beschrijf ik hoe een bepaald type van deze veranderingen (fosforylering) gewijzigd wordt wanneer cellen zijn blootgesteld aan een geneesmiddel tegen kanker.

Er zijn verschillende methoden om te bestuderen hoe cellen reageren op behandeling met geneesmiddelen. Men

kan bestuderen welke genen de cel bij voorkeur gebruikt (Transcriptomics), of welke genen essentieel zijn voor de cellen (Functional Genomics), of ten slotte, welke veranderingen, in de eiwitten van de respons en reparatie mechanismen, plaatsvinden (Phosphoproteomics als de veranderingen betrekking hebben op fosforylering). De integratie van al deze technieken heet “Systems Biology” en in **hoofdstuk 5** beschrijf ik hoe een systeembioologische aanpak werd toegepast om nieuwe mechanismen te ontdekken die stamcellen gebruiken om te reageren op een medicijn tegen kanker.

De communicatie tussen cellen en ook tussen cellen en hun omgeving speelt een zeer belangrijke rol in hun gedrag. Cellen moeten contact hebben met elkaar en met hun fysieke omgeving om gestructureerde organen te kunnen vormen. Deze interacties bieden ook essentiële informatie aan de cellen om goed te kunnen functioneren. Een familie van eiwitten in het celmembraan, genaamd “integrines”, maakt dergelijke “cel adhesie” mogelijk. In de **hoofdstukken 6 en 7** bespreek ik allereerst het belang van de fysieke omgeving en hoe die het gedrag van de cellen beïnvloed via integrines, en daarna hoe de combinatie van kankergenen en integrines de reactie van cellen op geneesmiddelen tegen kanker reguleert.

De studie van de respons van cellen op behandelingen met anti-kanker medicijnen, en de daaropvolgende ontdekking van nieuwe stukken van deze puzzel, zijn van het grootste belang om antikankertherapieën te verbeteren. Kennis over hoe cellen reageren op medicijnen en de gevolgen van beschadigd DNA en DNA-reparatie, zal helpen bij de ontwikkeling van

nieuwe en betere instrumenten voor diagnostiek en ook voor de ontdekking van nieuwe targets voor betere therapieën.

