



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Epigenetic alterations in the predisposition to and progression of melanoma

Salgado, C.

Citation

Salgado, C. (2020, October 21). *Epigenetic alterations in the predisposition to and progression of melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/137852>

Version: 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/1887/137852>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/137852> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Salgado, C.

Title: Epigenetic alterations in the predisposition to and progression of melanoma

Issue date: 2020-10-21

A

Nederlandse samenvatting

Resumo em Português

List of publications

About the author

Acknowledgements

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Melanoom is het meest agressieve en dodelijke type huidkanker, omdat het kan uitzaaien naar interne organen, waarna de ziekte nauwelijks meer genezen kan worden.

Het is gebruikelijk om te horen over cellen, chromosomen, DNA, genen en veranderingen hieraan wanneer men spreekt over kanker. De chromosomen bevinden zich in de celkern en bestaan uit lange DNA-strengen die veel genen bevatten. De meest voorkomende veranderingen, ofwel mutaties, die bij kanker in de DNA strengen voorkomen verstoren de structuur of de hoeveelheid en daarmee de functie van specifieke eiwitten in kankercellen. DNA mutaties kunnen verschillende gevolgen hebben voor de cel en erfelijke mutaties kunnen ook van invloed zijn op de vatbaarheid voor kanker.

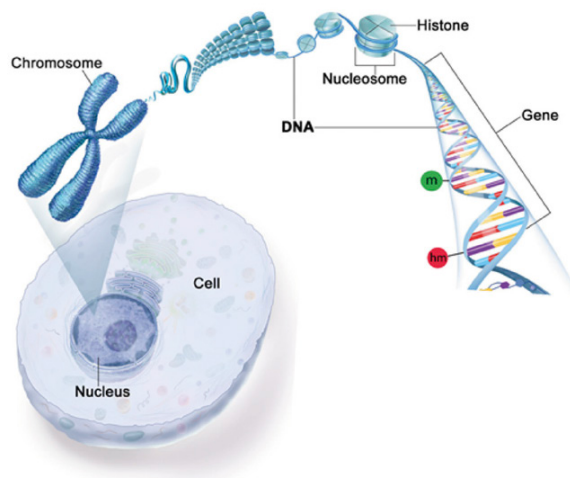
WAAR STAAT EPIGENETICA VOOR?

Mutaties zijn veranderingen in volgorde van de nucleotiden waaruit de DNA-streng is opgebouwd. De structuur en functie van het DNA kan echter ook veranderd worden zonder dat deze nucleotiden veranderen. Het DNA kan gemodificeerd worden en daardoor op een andere wijze in de celkern opgevouwen worden. Deze wijzigingen die het functioneren van het DNA beïnvloeden worden tezamen ‘epigenetica’ genoemd. Het Griekse voorvoegsel “epi” betekent “bovenop” of “naast” de traditionele genetica. De term ‘epigenetica’ werd oorspronkelijk door Conrad Waddington in 1942 voorgesteld om de moleculaire mechanismen te beschrijven die onafhankelijk zijn van veranderingen in de DNA sequentie. Er zijn drie belangrijke epigenetische mechanismen: DNA (hydroxy)methylatie (covalente modificaties van DNA nucleotiden), histonmodificaties (posttranslationale modificaties aan het amino-uiteinde van histonen en chromatine-hermodellering (repositionering van nucleosomen door eiwitcomplexen).

In de studies opgenomen in dit proefschrift is onderzocht hoe verworven en geërfde epigenetische veranderingen een rol spelen bij de vatbaarheid voor en ontwikkeling van melanoom.

Ons doel is om nieuwe melanoom susceptibiliteitsgenen en erfelijke epigenetische alteraties te identificeren die een verklaring kunnen zijn voor melanoom aanleg in een significante proportie van de met melanoom aangedane families (familiaal melanoom) waarbij de oorzaak nog onbekend is. Hiervoor hebben we de rol bestudeerd van een nieuwe vermoedelijke melanoom susceptibiliteitsgen die codeert voor histon 3 lysine 79 (H3K79) methyltransferase. De mutatie in het DOT1L gen werd gevonden in een familie waarvan verschillende leden melanoom hadden ontwikkeld. We hebben experimenten met gekweekte cellen uitgevoerd om te achterhalen welke biologische processen werden beïnvloed door deze genmutatie. We konden op basis van onze en eerdere resultaten

concluderen dat erfelijke mutaties in het DOT1L gen invloed heeft op de gevoeligheid voor UV-blootstelling en zo een verhoogd risico op melanoom met zich mee kunnen brengen. Een ander onderzoeksproject had tot doel om na te gaan of erfelijke epigenetische veranderingen de oorzaak kunnen zijn van familiair melanoom in die gevallen waarvoor geen genetische oorzaak kan worden geïdentificeerd. Verschillende epigenetische mechanismen, zoals de aanwezigheid van epimutaties aan alle bekende melanoom susceptibiliteitsgenen, verlies van genomische imprinting, gevolgd door genoombrede promotor hypermethylering, -werden onderzocht in het DNA van steeds 2 leden met melanoom uit 5 families. Onze resultaten tonen aan dat erfelijke DNA methylering van genpromoters geen plausible oorzaak zijn van familiair melanoom.



FIGUUR. Structuur van DNA. De chromosomen zijn gelokaliseerd in de celkern en bestaan uit lange DNA-strengen die vele genen bevatten. Chromosomen bevatten eiwitten die histonen worden genoemd, waar het DNA omheen is gebonden. DNA bestaat uit vier componenten die nucleotiden worden genoemd (hier weergegeven in geel, rood, blauw en paars). DNA-methylering (m) en DNA-hydroxymethylering (hm) zijn de weergegeven epigenetische veranderingen [Aangepast overgenomen van TereseWinslow LLC]

Verder onderzochten we ook het voorkomen van bovengenoemde DNA methylering (m in Figuur) en DNA hydroxymethylering (hm in Figuur) betrokken bij de de-methylering van DNA in het DNA van melanomen en goedaardige gepigmenteerde huidafwijkingen (nevus, moedervlek). Het doel was om meer inzicht te krijgen in de distributie van DNA hydroxymethylering en daarmee in de rol van deze epigenetische veranderingen in de

kwaadaardige melanoomcellen. We waren in staat om specifieke nucleotiden en regio's met hydroxymethylatie specifiek in het DNA van melanoomcellen te identificeren die zouden kunnen worden gebruikt bij de diagnostiek van dit tumortype. Daarnaast werden in het DNA van melanoomcellen regio's met hydroxymethylatie gelokaliseerd die kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van melanoom.

Aangezien zowel genetische als epigenetische modificaties vaak naast elkaar 'werken' om maligne transformatie te veroorzaken, hebben we ook de gecombineerde bijdrage onderzocht van epigenetische (DNA methylatie en chromatine hermodellering) en genetische (genpromotor mutaties) mechanismen bij het reguleren van een belangrijk gen dat betrokken is bij de vorming van melanoom, het TERT gen. Door activatie van het TERT gen kan celdood voorkomen worden en kunnen cellen ongelimiteerde capaciteit om te delen verkrijgen, twee belangrijke kenmerken van kankercellen. We konden een complex samenspel tussen mutaties, methylatie en veranderingen van de chromatinestructuur ter plaatse van het TERT gen waarnemen die correleren met activatie van dit gen in goedaardige en kwaadaardige weefsels en cellen.