



**Universiteit  
Leiden**  
The Netherlands

## **Characterization of candidate genes in unexplained polyposis and colorectal cancer**

Abayzeed Elsayed Osman, F.

### **Citation**

Abayzeed Elsayed Osman, F. (2023, November 28). *Characterization of candidate genes in unexplained polyposis and colorectal cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3665175>

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/1887/3665175>

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

## Nederlandse samenvatting

Erfelijke factoren zijn verantwoordelijk voor ongeveer 35% van het risico op dikkedarmkanker. In 5 tot 10% van de darmkankers is er sprake van een kiembaanvariant in een bekend dikkedarmkanker gen, bij de overige is het erfelijke risico nog niet volledig begrepen. In de afgelopen jaren is vooruitgang geboekt bij het ontdekken van nieuwe genetische oorzaken van dikkedarmkanker en het hebben van veel darmpoliepen (polyposis), zoals kiembaanvarianten in de genen *POLE*, *POLD1* en “biallelische” varianten in *NTHL1*, en nieuwe genen worden nog steeds beschreven. Kennis van de genetica van erfelijk dikkedarmkanker is essentieel voor het identificeren van personen met een verhoogd risico, het verbeteren van kankersurveillance- en preventiestrategieën, en bepalen van effectievere diagnostische en therapeutische benaderingen. De studies in dit proefschrift zijn gericht op het karakteriseren van varianten in bekende hoogrisicogenen zoals *POLE*, *POLD1*, *APC* en *NTHL1* als genetische oorzaken van polyposis en dikkedarmkanker

In **Hoofdstuk 2** hebben we een onderzoek uitgevoerd naar een groep patiënten met dikkedarmkanker en polyposis zonder bekende erfelijke oorzaak. We hebben gekeken naar de aanwezigheid van door de auteurs Palles en medewerkers ontdekte pathogene kiembaanvarianten in *POLE* en *POLD1*. Deze studie laat zien dat tumoren met *POLE*-kiembaanvarianten een fenotype kunnen vertonen dat lijkt op het Lynch-syndroom. Dit komt doordat de *POLE* DNA verandering (mutatie) leidt tot opvolgende somatische mutaties in de zogenaamde DNA-schadeherstel (MMR)-genen en dus tot DNA mismatch-repair-deficiëntie. Hoewel de patiënten die werden onderzocht geselecteerd waren op leeftijd en aangedane familie anamnese, bleek de frequentie van *POLE*-varianten laag te zijn en vergelijkbaar met eerder gerapporteerde frequenties in dikke darmkanker en/of polyposis studies.

In **Hoofdstuk 3** hebben we de DNA “exonuclease-domeinen” van *POLE* en *POLD1* onderzocht bij een groep indexpatiënten met meerdere colorectale poliepen. Het doel was om aanvullende pathogene varianten in deze genen te identificeren met behulp van nieuw generatie DNA sequentieanalyse (NGS). We vonden geen nieuwe ziekte veroorzakende (pathogene) DNA varianten. Wel vonden we DNA varianten in *POLD1* die van onzekere betekenis waren. Helaas konden we de functionele relevantie van deze varianten niet verder onderzoeken, omdat er geen tumormateriaal beschikbaar was. De resultaten van deze studie bevestigen de lage frequentie van pathogene varianten in *POLE*

en *POLD1*. Varianten in deze genen zijn een zeldzame oorzaak van colorectale poliepen en dikkedarmkanker.

In **Hoofdstuk 4** hebben we eerder gerapporteerde pathogene “diep-intronische” DNA kiembaanvarianten in *APC* gescreend in een groep onverklaarde patiënten met colorectale polyposis. Met behulp van diepe NGS hebben we bovendien gezocht naar kiembaan “*APC*-mozaïek” varianten, varianten die slechts in een deel van de lichaamscellen aanwezig is. We hebben geen *APC*-varianten gedetecteerd bij de gescreende patiënten met onverklaarde colorectale polyposis. De beperking van deze studie was dat we alleen bloed (leukocyten) DNA hebben gescreend op mozaïek varianten. Als gevolg hiervan zouden *APC*-mozaïek varianten die beperkt zijn tot de dikke darm gemist kunnen zijn omdat we het DNA van de darmpoliepen van de patiënten niet konden onderzoeken.

In **Hoofdstuk 5** hebben we het *NTHL1*-tumorsyndroom gekarakteriseerd. In 2015 werd aangetoond dat biallelische (twee varianten) “loss-of-function” (LoF) varianten in *NTHL1* verhoogd risico op polyposis en dikkedarmkanker geven, maar omdat het aantal patiënten voor dit zeldzame syndroom klein was, is het exacte klinische fenotype onduidelijk. In een internationale samenwerking met onderzoeksgroepen uit Nederland, het Verenigd Koninkrijk, Polen, Duitsland, Noorwegen, Spanje en Macedonië zijn klinische en moleculaire gegevens verzameld van 29 individuen uit 17 families met biallelische kiembaan *NTHL1* LoF-varianten. De studie toont aan dat 55% van de mutatie dragers meerdere primaire tumoren op verschillende locaties ontwikkeld. Naast colorectale tumoren hebben we tumoren gevonden in 13 verschillende weefseltypes. Veel individuen ontwikkelden dikkedarmkanker (59%), en bij vrouwelijke dragers werd een hoge incidentie van borstkanker waargenomen (60%). Ook werd een unieke DNA schade blauwdruk (SBS30) gevonden die geassocieerd is met *NTHL1*-deficiëntie.

Hoewel biallelische kiembaan *NTHL1* LoF-varianten de oorzaak zijn van het krijgen van veel darmpoliepen en dikkedarmkanker, is het risico op het krijgen van deze darmpoliepen en dikkedarmkanker bij dragers van enkelvoudige (monoallelische) kiembaan *NTHL1* LoF-varianten nog onbekend. In **Hoofdstuk 6** hebben we daarom onderzocht wat de rol is van monoallelische kiembaan *NTHL1* LoF-varianten op het risico van adenomateuze polyposis en dikkedarmkanker binnen de internationale *NTHL1*-samenwerking. Bijna 6000 individuen met onverklaarde polyposis en/of dikkedarmkanker werden gescreend op monoallelische *NTHL1* LoF-varianten. In deze groep werd aangetoond dat

monoallelische LoF-varianten in *NTHL1* niet verrijkt zijn in vergelijking met de algemene bevolking. Bovendien toonde mutatie analyse van de colorectale tumoren in deze groep ook geen andere *NTHL1* DNA mutaties aan en we vonden ook geen bewijs van een belangrijke bijdrage van de *NTHL1*- mutatiesignatuur SBS30. Dit laat zien dat monoallelisch verlies van *NTHL1* niet in belangrijke mate bijdraagt aan de ontwikkeling van colorectale tumoren en dat dragers van monoallelische *NTHL1* LoF-varianten een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van polyposis en/of dikkedarmkanker.