

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Precisie-oncologie heeft als doel om de juiste behandeling op het juiste moment aan de juiste patiënt toe te dienen, door de moleculaire kenmerken van individuele tumoren te integreren met patiëntspecifieke factoren. Ondanks belangrijke vooruitgang in genomische profilering en de ontwikkeling van doelgerichte therapieën, blijven er aanzienlijke uitdagingen bestaan. Een belangrijke uitdaging is het nauwkeurig onderscheiden van genomische afwijkingen die kanker veroorzaken—en daarmee tumorgedrag en therapierespons sturen—van afwijkingen die slechts bijkomende DNA-schade vertegenwoordigen zonder enig effect op ziekteprogressie of behandeluitkomst. Een andere belangrijke uitdaging is het anticiperen op resistentiemechanismen die reeds aanwezig kunnen zijn of zich tijdens de behandeling ontwikkelen en de therapierespons beïnvloeden. Dit proefschrift draagt bij aan het aanpakken van deze uitdagingen door de functionele en klinische relevantie van genomische afwijkingen in de fibroblastgroeifactorreceptoren FGFR2 en FGFR3 te onderzoeken, evenals door mechanismen van therapeutische resistentie binnen de PI3K–AKT–mTOR-signaalroute te ontrafelen.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op *FGFR*-afwijkingen, die in toenemende mate worden erkend als belangrijke therapeutische doelwitten in verschillende kankertypen. Hoewel *FGFR*-amplificaties en veelvoorkomende hotspotmutaties relatief goed gekarakteriseerd zijn, blijft een andere belangrijke klasse onderbelicht: *FGFR*-herschikkingen, waaronder zowel canonieke fusies tussen *FGFR* genen en andere genen als complexe niet-canonieke varianten. In **Hoofdstuk 2** bespreken we de biologische en klinische relevantie van zowel canonieke FGFR-fusies als niet-canonieke structurele varianten, met specifieke aandacht voor hun oncogene mechanismen, biomarkerpotentieel en therapeutische implicaties. Een centraal concept in dit hoofdstuk is de cruciale rol van verlies van het C-terminale exon 18 (E18) in *FGFR2* en *FGFR3* als drijvende kracht achter oncogene activatie.

Zoals onderzocht in **Hoofdstuk 3**, vormt C-terminale truncatie van *FGFR2* een krachtige oncogene gebeurtenis. Met behulp van functionele experimenten, *in vivo* tumormodellen en analyse van humane oncogenomische datasets laten we zien dat deze truncaties via diverse genomische mechanismen kunnen ontstaan—waaronder herschikkingen, partiële amplificaties en truncerende mutaties—die allemaal leiden tot de expressie van oncogene *FGFR2*-transcripten zonder de door E18 gecodeerde C-terminale staart. Daarentegen is amplificatie van volledig *FGFR2* op zichzelf onvoldoende om tumorvorming te veroorzaken zonder aanvullende coöpererende genetische veranderingen. Belangrijk is dat de aanwezigheid van E18-getrunceerd *FGFR2* gevoeligheid voor FGFR-gerichte therapieën voorspelt, wat het potentieel onderstreept als klinisch bruikbare biomarker.

De mechanistische basis van deze oncogene activatie wordt verder uitgewerkt in **Hoofdstuk 4**, waarin we een voorheen onbekende regulerende functie van de C-terminale staart van FGFR2 identificeren. We tonen aan dat een specifiek eiwitmotief binnen deze regio verantwoordelijk is voor autoinhibitie van het kinasedomein onder fysiologische omstandigheden. Verlies of verstoring van dit motief heft deze regulatie op, wat leidt tot constitutieve activatie van FGFR2 en de downstream signaalroutes, waaronder PI3K-AKT-mTOR en STAT3. Deze bevindingen bieden een structurele verklaring voor hoe C-terminale truncaties oncogene signalering aandrijven en suggereren mogelijke therapeutische strategieën, waaronder gecombineerde remming van FGFR2 en downstream signaalroutes, om resistentie tegen FGFR-gerichte therapieën te overwinnen.

In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we of vergelijkbare mechanismen van toepassing zijn op FGFR3 en tonen we belangrijke functionele verschillen tussen deze nauw verwante receptoren aan. In tegenstelling tot FGFR2 is C-terminale truncatie van FGFR3 alléén onvoldoende voor volledige oncogene activatie, en is fusie met een partnergen dat een dimerisatiedomein bevat noodzakelijk. Daarnaast valideren we het oncogene potentieel van verschillende ongekaracteriseerde *FGFR3*-fusies met partnergenen die dimerisatiedomeinen bevatten. Deze fusie-eiwitten veroorzaken resistentie tegen bepaalde receptor-tyrosinekinaseremmers maar blijven gevoelig voor farmacologische remming van FGFR. Samen verfijnen deze resultaten ons begrip van FGFR3-aangedreven kankers en hebben ze belangrijke implicaties voor de interpretatie van deze genomische afwijkingen in de kliniek.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op resistentiemechanismen tegen therapeutische remmers van de PI3K-AKT-mTOR-signaalroute. In **Hoofdstuk 6** onderzoeken we resistentie tegen mTOR-remmers bij borstkanker met behulp van multi-omicsprofilering van onbehandelde en therapie-resistente muizentumoren. We laten zien dat activatie van het MYC-oncogen resistentie veroorzaakt, en tonen aan dat MYC eiwitsynthese en tumorgroei in stand houdt ondanks remming van mTOR. Belangrijk is dat resistente tumoren afhankelijk blijven van MYC-activiteit en dat gecombineerde remming van mTOR en MYC de gevoeligheid voor behandeling herstelt. Deze preklinische bevindingen worden ondersteund door klinische gegevens die aantonen dat MYC-activatie geassocieerd is met een slechte respons op de mTOR-remmer everolimus bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Samen positioneren deze resultaten MYC als een mediator van resistentie en een potentiële biomarker voor patiëntenselectie, en suggereren zij dat combinatietherapieën de klinische uitkomsten kunnen verbeteren.

Tot slot worden in **Hoofdstuk 7** de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift in een bredere context geplaatst, waarbij de implicaties voor precisie-oncologie, de resterende uitdagingen en mogelijke toekomstige onderzoeksrichtingen worden besproken.

Samenvattend biedt dit proefschrift nieuwe inzichten in de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan FGFR-gedreven tumorvorming en resistentie tegen mTOR-remmers. Door functioneel relevante genomische afwijkingen te identificeren en belangrijke regulerende mechanismen te ontrafelen, draagt dit werk bij aan een meer precieze definitie van klinisch relevante oncogene 'drivers' en resistentiemechanismen, en worden nieuwe mogelijkheden voor therapeutische interventie aangereikt. Uiteindelijk kunnen deze bevindingen bijdragen aan een betere patiëntselectie voor doelgerichte therapieën en aan strategieën om geneesmiddelresistentie te overwinnen, en daarmee de verdere ontwikkeling van precisie-oncologie ondersteunen.