

## Populariserende samenvatting

“Genetic events contributing to tumour promotion and aggressiveness in high-risk neuroblastoma” - Ph.D. Liselot Mus

Neuroblastoom is een vorm van kinderkanker die voornamelijk bij baby's en jonge kinderen voorkomt. Het merendeel van de tumoren wordt waargenomen ter hoogte van de buik, nabij de bijnier. De ziekte ontstaat in het ontwikkelende zenuwstelsel gedurende de zwangerschap en kent een zeer variabel ziektebeeld. Zo, ontwikkelen heel wat kinderen een agressieve tumor die zich verder in het lichaam zal verspreiden met een fatale afloop tot gevolg, terwijl een specifieke klasse van deze tumoren echter kunnen verdwijnen zonder behandeling. Huidige therapeutische strategieën zijn slechts bij de helft van deze hoog-risico patiënten succesvol en houden daarnaast ernstige bijwerkingen in, op zowel lange als op korte termijn. Dit betekent, met andere woorden, dat er een grote nood is aan het verwerven van diepere inzichten in de ontwikkeling van dit ziektebeeld opdat we nieuwe behandelingsmethodes kunnen ontwikkelen die de overlevingskansen alsook de levenskwaliteit van deze patiënten kunnen verbeteren.

In de zoektocht naar de genetische oorzaak die aan de basis ligt van deze ziekte, vond men activerende mutaties/veranderingen bij de ALK receptor die - zoals een antenne - leidt tot een hyperactivatie van een communicatienetwerk dat de groei van de kankercellen bevordert en bijdraagt tot het ongecontroleerd delen van de cel. Opdat men deze communicatie zou kunnen afzwakken en tegenhouden is het belangrijk een inzicht te verkrijgen in de verschillende communicatoren in het netwerk. Eerder kon onder andere onze groep reeds aantonen dat er 2 grote armen werkzaam zijn in het netwerk: PI3K/AKT en RAS/MAPK. Verder konden wij een lijst van 77 genen opstellen die de onderliggende communicatoren zijn. Een hiervan is ETV5, een gen dat reeds gekend is in de embryonale ontwikkeling en bepaalde kankers zoals prostaatkanker. In mijn onderzoek kon ik aantonen dat ETV5 een belangrijke rol in dit ALK netwerk vervult via de RAS/MAPK arm en bijdraagt tot de beweeglijkheid, infiltratie en het woekerend gedrag van de neuroblastoomtumorcellen en tumorgroei stimuleert.

Doordat neuroblastoom een embryonale kanker is, komen bovenvermelde mutaties echter niet veel voor. In elke lichaamscel kunnen we onze genetische informatie terugvinden in chromosomen. Dit zijn opgevouwen weergaves van ons DNA en bestaan uit een kleine en een grote arm. In normale cellen zijn telkens 2 kopieën terugvinden voor elk van de 23 chromosomen. In kanker, zoals in neuroblastoom, kan men echter vaak afwijkende aantallen vaststellen doordat een kopie verdwijnt of er extra kopieën bijkomen. Een van de belangrijkste voorbeelden hiervan in neuroblastoma is het voorkomen van extra kopieën van de lange arm van chromosoom 17 (17q). Dit is geassocieerd met een slechte overlevingskans. De verantwoordelijke genen hiervoor zijn echter nog niet gekend. Daarom heb ik, met behulp van embryonale stamcellen, dit luik verder onderzocht. Kankercellen en stamcellen zijn cellen die heel snel vermenigvuldigen, wat stress creëert in de aanlevering van de nodige bouwstenen. Tijdens mijn doctoraatsonderzoek kon ik aantonen dat enkel specifieke chromosomale aanrijkingen, zoals 17q, zorgen voor een stressbestendigheid van de cel waardoor deze afwijkende cellen beter overleven en sneller woekeren. Daarnaast konden ook aanwijzingen aangeleverd worden voor een belangrijke rol van het 17q gen PRR11 in deze verworven eigenschap.

Tot slot heb ik in een derde luik van mijn doctoraatsonderzoek inspanningen verricht in het oprichten van een databank voor tumorweefsel van Belgische (neuroblastoom)patiënten, dat vervolgens in muizen wordt geïmplantéerd zodat zij kunnen optreden als patiëntsurrogaten (patiënt-gederiveerde xenograften (PDX)). Hierdoor is men in staat de diversiteit en agressiviteit van de tumoren beter in kaart te brengen alsook creëert men de mogelijkheid tot het identificeren van biomerkers als ziekte-indicatoren en het uittesten van nieuwe therapeutische strategieën in een hoog relevant kader. In conclusie heeft dit onderzoek op verschillende vlakken bijgedragen tot het identificeren van belangrijke pionnen in de agressiviteit en ontwikkeling van neuroblastoom.