

# VU Research Portal

## The role of BRAFE600-induced senescence in tumour suppression

Michaloglou, C.

2010

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Michaloglou, C. (2010). *The role of BRAFE600-induced senescence in tumour suppression*.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

## De rol van BRAF<sup>E600</sup>-geïnduceerde senescence in tumorsuppressie

Kanker is op cellulair niveau het resultaat van ongecontroleerde celdeling. Dit gebeurt meestal door de activering van oncogenen en het verlies van tumorsuppressor signaaltransductie cascades. In een aantal gevallen is de cellulaire stress, die door oncogene transformatie veroorzaakt wordt, in staat om apoptose te induceren. Hierdoor worden 'vroeg' tumorcellen geëlimineerd. Daarom wordt apoptose gezien als tumorsuppressormechanisme dat tumorigene expansie *in vivo* tegengaat. Naast de inductie van apoptose kan activering van een oncogen in gekweekte zoogdiercellen ook een groeistop induceren. Dit wordt oncogen-geïnduceerde senescence genoemd. Nadat dit de eerste keer werd beschreven na expressie van HRAS (RAS<sup>V12</sup>), is oncogen-geïnduceerde senescence aangetoond voor een groot aantal oncogenen. De inductie hiervan is altijd afhankelijk van de aanwezigheid van intacte tumorsuppressor signaaltransductie cascades zoals die van p53 en RB. De potentie van oncogen-geïnduceerde senescence als *in vivo* mechanisme tegen kanker is nu algemeen onderkend, maar niet voordat het lang onderwerp van discussie is geweest.

BRAF is een RAS effector, waarvan recentelijk aangetoond is dat het frequent gemuteerd is in verschillende humane tumoren. Opmerkelijk genoeg is dat ook het geval in moedervlekken, goedaardige tumoren van melanocyten (pigmentproducerende cellen). Het eerste hoofdstuk van dit proefschrift vat de rol van BRAF in oncogene transformatie en senescence samen. Het geeft een overzicht van de prevalentie van BRAF-mutaties in humane tumoren, een introductie in oncogen-geïnduceerde senescence en de karakteristieken van goedaardige humane tumoren, in het bijzonder moedervlekken.

De aanwezigheid van een oncogen in moedervlekken, die een groot aantal niet-delende cellen bevatten en een verhoogde expressie van de tumorsuppressor p16<sup>INK4A</sup> te zien geven, leidde tot onze hypothese dat deze lesies oncogen-geïnduceerde senescence ondergaan. Wij postuleerden dat BRAF<sup>E600</sup> dit fenotype zowel *in vitro* als *in vivo* kan induceren. In het tweede hoofdstuk voeren we bewijs op dat oncogeen BRAF inderdaad senescence kan induceren in primaire humane melanocyten en fibroblasten, hetgeen gepaard gaat met de verhoogde expressie van het melanoma-geassocieerde p16<sup>INK4A</sup> tumorsuppressor eiwit. Wij zijn er als eersten in geslaagd de aanwezigheid van senescence *in vivo* te tonen, in humane moedervlekken en met behulp van een analyse van senescence markers.

In onze zoektocht naar eiwitten die BRAF-geïnduceerde senescence mediëren

(hoofdstukken 2 en 3) beschrijven we voorts de rol van de melanoma-gerelateerde tumorsuppressors p16<sup>INK4A</sup> en p15<sup>INK4B</sup>. We hebben gevonden dat, alhoewel beide eiwitten geïnduceerd worden na BRAF-expressie, ze niet nodig zijn voor het aanschakelen van de celcyclusstop. Verder beschrijven we in hoofdstuk 4 een verband tussen de verhoogde expressie van p16<sup>INK4A</sup> en p15<sup>INK4B</sup>. We tonen aan dat p16<sup>INK4A</sup> het expressieniveau van p15<sup>INK4B</sup> post-transcriptioneel kan reguleren. Dit wijst op een compenserend mechanisme tussen p16<sup>INK4A</sup> en p15<sup>INK4B</sup> in humane cellen. Tot slot geven we in hoofdstuk 5 een overzicht van onze huidige kennis van cellulaire senescence en beschrijven we replicatieve en premature senescence en hun oorzaken op een gedetailleerde manier. Ook worden de huidige beschikbare senescence markers voor detectie van senescence in zoogdiercellen *in vitro* en *in vivo* samengevat.

Het onderzoek dat beschreven is in dit proefschrift levert het eerste bewijs voor het bestaan van oncogen-geïnduceerde senescence *in vivo* en de rol daarvan als intrinsiek tumorsuppressormechanisme in de mens. Alhoewel de vindingen in dit proefschrift geen directe therapeutische toepassing kennen, dragen ze bij aan onze kennis van een proces dat in de toekomst mogelijk kan worden gebruikt voor de behandeling van kanker.