

# VU Research Portal

## Dissecting pathways contributing to oncogenic transformation by the tyrosine kinase receptor TrkB

Smit, M.A.

2011

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

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

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

Smit, M. A. (2011). *Dissecting pathways contributing to oncogenic transformation by the tyrosine kinase receptor TrkB*.

### **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

Kanker is een ziekte waarbij cellen ongeremd groeien en zich tot tumoren vormen. Cellen kunnen ongeremd gaan groeien wanneer ze een aantal mutaties (=veranderingen in het erfelijk materiaal) ondergaan. Een tumor kan infiltreren in het omliggende weefsel en uiteindelijk kunnen enkele tumorcellen in de bloedbaan terecht komen. Als deze cellen in de bloedbaan overleven, kunnen ze daarna op een andere plaats in het lichaam uitgroeien tot een secundaire tumor (een uitzaaiing, ofwel metastase). Deze ontwikkeling heet metastasering. Metastasering is complex en meerdere processen spelen hierbij een rol.

Een van de processen betrokken bij metastasering is epitheliale-mesenchymale transitie, ofwel EMT. Dit proces maakt van gestructureerde epitheliale cellen meer flexibele, mesenchymale cellen. Deze flexibele cellen zijn in staat om het omliggende weefsel te infiltreren en in de bloedbaan terecht te komen. Een ander proces dat betrokken is bij metastasering is anoikis. Anoikis is een vorm van geprogrammeerde celdood, die optreedt als cellen het contact met hun omgeving verliezen. Tumorcellen die metastaseren zijn in staat om in de bloedbaan -waar de cellen geen contact hebben met hun omgeving- te overleven; deze cellen zijn dus resistent tegen anoikis.

In een poging nieuwe genen te vinden die betrokken zijn bij metastasering, hebben we met behulp van een genbibliotheek getest welke genen (delen van het DNA) anoikis resistentie teweeg brengen. De test heeft uitgewezen dat de neurotrofe kinase receptor TrkB anoikis resistentie kan induceren. Verhoogde aanwezigheid van TrkB in cellen zorgt ervoor dat deze cellen een tumor kunnen vormen, wanneer je deze cellen inspuit in muizen met een verzwakt immuun systeem. Deze gevormde tumor kan naar de longen metastaseren. In dit proefschrift hebben we als doel gehad het mechanisme van TrkB-geïnduceerde metastasering te onderzoeken. We laten zien dat TrkB in de epitheliale cellen EMT veroorzaakt, waardoor de cellen kunnen metastaseren. Ook laten we zien dat de factoren die een rol spelen in het EMT proces, betrokken zijn bij TrkB-geïnduceerde metastasering. We hebben een route ontdekt die nodig is voor TrkB om metastasering te kunnen induceren: de MAPK-Twist-Snail-Zeb1-E-cadherin route (hoofdstuk 2&3).

De ontwikkeling van kanker wordt ook beïnvloed door een proces genaamd senescentie. Senescente cellen hebben als eigenschap dat ze niet groeien. Senescentie in de cellen kan veroorzaakt worden door verschillende stress signalen. Eén van deze stress signalen is de verhoogde aanwezigheid van een oncogen (een deel van het DNA dat kanker kan veroorzaken). Dit wordt oncogen-geïnduceerde senescentie (OIS) genoemd. Recentelijk hebben andere onderzoeksgroepen laten zien dat EMT en senescentie aan elkaar gelinkt zijn. Daar waar verhoogde aanwezigheid van alleen een oncogen leidt tot senescentie, leidt verhoogde aanwezigheid van een oncogen én Twist tot ontsnapping aan senescentie en EMT.

In hoofdstuk 4 beschrijven we deze link en bediscussiëren de rol van meerdere eiwitten die betrokken zijn bij zowel EMT als senescentie.

In hoofdstuk 5 proberen we het verschil te onderzoeken tussen EMT en senescentie. We laten zien dat twee verschillende oncogenen EMT kunnen induceren in epitheliale cellen, maar juist senescentie induceren in fibroblasten (een ander celtype). Hoewel de MAPK route geactiveerd is in beide celtypes, zijn de factoren Twist en Zeb1 verschillend gereguleerd. Deze factoren zijn opgereguleerd tijdens EMT en downgereguleerd tijdens senescentie. Dit betekent dat deze transcriptie factoren een dubbele rol hebben in het versnellen van kanker. Enerzijds promoten ze EMT en anderzijds remmen ze senescentie; dit leidt in beide gevallen tot het versnellen van kanker.

In conclusie (hoofdstuk 6) laten we zien dat de MAPK-Twist-Snail-Zeb1-E-cadherin route belangrijk is voor TrkB functies. Alhoewel de meeste genen die we gevonden hebben moeilijke targets zijn voor de industrie, weten we toch dat het blokkeren van een van deze genen genoeg is om metastase te remmen. We hebben tevens laten zien dat Twist en Zeb1 verschillend gereguleerd worden tijdens EMT en senescentie. Zo hebben ze een dubbele impact op het versnellen van kanker.