

Promotieonderzoek Vasso Theodorou

Op 5 april om 12:00 uur promoveert Vasso Theodorou, promovendus in de groep van dr. John Hilkens aan het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis op het proefschrift: MMTV insertional mutagenesis in mouse mammary tumors: hunting novel cancer genes with an old tool.

Multistapsproces

Kanker is het gevolg van een multistapsproces waarbij meerdere genen ontregeld zijn die processen zoals o.a. groei en differentiatie controleren. Een groot aantal genen die betrokken zijn bij het ontstaan van kanker, en de signaaltransductie routes die zij reguleren, zijn reeds geïdentificeerd maar het totale beeld is nog zeer onvolledig. Om meer efficiënte kankertherapieën te ontwikkelen is het echter noodzakelijk een zo volledig mogelijk inzicht te krijgen in de genen en de betrokken signaleringsroutes die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van kanker.

Nieuwe oncogenen

Vasso Theodorou haar proefschrift beschrijft het onderzoek naar de identificatie en karakterisatie van nieuwe oncogenen die betrokken zijn bij de ontwikkeling van mammatumoren in de muis. Onderzoek naar het ontstaan van mammatumoren in (genetisch gemodificeerde) muizen geeft ons meer inzicht in ontstaan van humane borstkanker aangezien de genen en de signaaltransductieroutes die van belang zijn bij het ontstaan van muizenmammatumoren zijn meestal ook betrokken bij het ontstaan van mammatumoren in de mens.

Provirus

Retrovirale insertiemutagenese is een van de meest efficiënte methoden om genen betrokken bij het ontstaan van mammatumoren op te sporen. Retrovirale insertiemutagenese is gebaseerd op de eigenschap van retrovirussen om hun provirale DNA in het genoom van de gastheercel te integreren. Het geïntegreerde provirale DNA gedraagt zich als een mutageen doordat de provirale enhancer- en promotersequenties de expressie van de naastliggende gastheergenen kan beïnvloeden of de coderende sequentie van een gastheergen kan onderbreken. Wanneer het betreffende gen een oncogen is kan de provirale integratie aanleiding geven tot een tumor. Door de recente beschikbaarheid van de volledige sequentie van het muizengenoom kan de integratieplaats van de geïntegreerde provirussen relatief gemakkelijk worden opgespoord. Vervolgens kan dan het gen worden voorspeld dat door het provirus wordt beïnvloed.

MMTV

Vasso Theodorou maakte gebruik van het muizenmammatumor virus (MMTV), een retrovirus dat van nature voorkomt in de muis en daarin mammatumoren kan veroorzaken door middel van insertie mutagenese. Ze heeft MMTV geïnduceerde tumoren gebruikt om kandidaat op te sporen die betrokken zijn bij het ontstaan van mammatumoren. Daarmee heeft ze drie nieuwe oncogenen ontdekt en gekarakteriseerd in kaart gebracht hoe ze mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van borsttumoren.