

University of Groningen

MicroRNA expression patterns in precursor lesions and (hereditary) breast cancer

Qi, Liqiang

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Qi, L. (2009). *MicroRNA expression patterns in precursor lesions and (hereditary) breast cancer*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Nederlandse Samenvatting

中文摘要

Acknowledgements

Nederlandse Samenvatting

Introductie:

Borstkanker is in de westerse wereld bij vrouwen de meest voorkomende vorm van kanker. De sterfte aan borstkanker kan worden verminderd door borstkanker of de voorloperstadia in een vroeg stadium op te sporen. Het is waarschijnlijk dat er meerdere vormen van borstkanker zijn ieder met een eigen klinisch gedrag en respons op therapie. Het duidelijkst is dit voor de groep patiënten met een erfelijke aanleg om borstkanker te krijgen. De tumoren die bij deze patiënten ontstaan hebben vaak een ongunstig beloop. In veel landen zijn programma's gestart om borstkanker in een vroeg stadium op te sporen. De verschillende vormen van borstkanker hebben verschillende voorloperstadia. Als gevolg van de introductie van borstkanker screening zullen meer voorloperstadia worden ontdekt. Onze kennis over welke voorloperstadia daadwerkelijk kanker worden is nog beperkt.

In dit proefschrift wordt de rol van microRNA's (miRNAs) bij het ontstaan van borstkanker onderzocht. MiRNAs zijn recent ontdekte korte niet voor eiwit coderende RNA fragmenten (18-25 nucleotiden) die een negatief effect hebben op de vertaling van messenger RNA naar eiwit. Van de meeste miRNAs is nog onbekend op welke eiwitten zij een effect hebben. Voor sommige miRNAs is een effect op cellulaire differentiatie en maligne ontaarding aannemelijk gemaakt, over de rol van miRNAs bij borstkanker is nog weinig bekend. Het weefsel dat werd bestudeerd is deels afkomstig van patiënten uit het UMCG, deels afkomstig van patiënten uit China. Alle coupes werden eerst herbeoordeeld en daar waar nodig werden aanvullende immunohistochemische kleuringen toegepast.

Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk wordt de bekende literatuur betreffende miRNA en borstkanker besproken en samengevat. Op grond van de aanwezige data is het duidelijk dat miRNAs een belangrijke rol spelen bij het reguleren van groei en overleving van cellen. Er zijn ook relaties beschreven met het vermogen van tumoren om uit te zaaien. Het blokkeren van de effecten van miRNA expressie lijkt op grond van deze gegevens een aantrekkelijke optie. Daarnaast zou miRNA profiling kunnen worden gebruikt om tumoren met een verschillend klinisch gedrag van elkaar te onderscheiden.

Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van de miR-21 in situ hybridisaties in 15 patiënten met flat epithelial atypia (FEA) en/of ductaal carcinoma in situ (DCIS) deels met invasief carcinoom en 17 aanvullende gevallen met alleen DCIS. Daarnaast werd de expressie van drie miR-21 target eiwitten (PDCD4, TM1, and PTEN) bestudeerd met immunohistochemie. Ten opzichte van normaal mamma epitheel lieten de voorloperstadia en de invasieve carcinomen een progressieve toename van expressie van miR-21 zien. Een eenduidige relatie met de expressie van target eiwitten voor zover nu bekend kon niet worden aangetoond. Het is mogelijk dat miR-21 een effect heeft op tot nu toe onbekende targeteiwitten. Anderzijds zijn er naast miRNA nog vele andere mechanismen die de expressie van eiwit beïnvloeden die buiten de scope van dit onderzoek zijn gebleven.

Hoofdstuk 4

In dit hoofdstuk worden de resultaten beschreven van een uitbreiding van het in situ hybridisatie onderzoek met probes gericht tegen miR-145, miR-146a, miR-155, miR-205 en miR-210. De keuze van de miRNAs was deels gebaseerd op de literatuur data gepresenteerd in hoofdstuk 2. Het aankleuringspatroon voor miR-145, miR-205, en miR-210 bleef constant, en maakte geen onderscheid tussen normaal, FEA, DCIS en invasief carcinoom. Het is daarom onwaarschijnlijk dat deze miRNAs een rol spelen bij het ontstaan van borstkanker. De expressie van miR-145 en miR-205 bleef beperkt tot het myo-epitheel en ook dat maakt een rol voor deze miRNAs bij het ontstaan van borstkanker onwaarschijnlijk. Verlies van expressie van miR-146a en miR-155 werd gezien in invasief carcinoom maar niet in de voorloperstadia. Dit verlies is gerelateerd aan het verdwijnen van de myo-epitheel cellen in invasief carcinoom. Op een aantal punten verschillen de resultaten van ons onderzoek met de data bekend uit de literatuur. De literatuurdata zijn veelal gebaseerd op microarray en PCR onderzoek. Tumorweefsel bestaat niet alleen uit tumorcellen maar bevat ook vele andere weefselcomponenten zoals stroma, bloedvaten en ontstekingscellen. Bij microarray en PCR onderzoek wordt het weefsel vermalen waardoor een mengsel van cellen ontstaat. De resultaten van PCR onderzoek zijn daarom niet altijd terug te voeren op een specifiek celtype. Expressie van miRNAs door niet tumorcellen kan de geconstateerde verschillen goed verklaren.

Hoofdstuk 5

In dit hoofdstuk wordt een samenvatting gegeven van de literatuur betreffende erfelijk borst kanker in relatie tot BRCA1 en BRCA2 mutaties. De beschikbare data maken duidelijk dat de tumoren die zich bij deze patiënten ontwikkelen zich onderscheiden van de tumoren bij patiënten zonder een erfelijke aanleg gebaseerd op mutaties in een van de twee genen BRCA1 en BRCA2. Het is reeds bekend dat de erfelijke borst tumoren zich onderscheiden van de niet erfelijke tumoren op basis van gen expressie studies en chromosomale afwijkingen. In hoeverre verschillen in miRNA profiel hierbij een rol spelen is onbekend. Dit vormde de aanleiding tot het onderzoek beschreven in hoofdstuk 6.

Hoofdstuk 6

In dit hoofdstuk worden de verschillen in miRNA profiel beschreven tussen normaal epitheel van de mamma, sporadisch vormen van borstkanker en erfelijk borstkanker gebaseerd op een BRCA1 mutatie. Het weefsel werd onderzocht m.b.v. een array techniek waarbij 470 humane miRNAs worden herkend. Niet gesuperviseerde clusteranalyse liet een fraaie tweedeling zien waarbij de bepalende factor de aan of afwezigheid van de oestrogeenreceptor bleek te zijn. Normaal borstweefsel clusterde in de oestrogeenreceptor positieve groep. Vervolgens werden de oestrogeenreceptor negatieve borstkankers uit de sporadische groep vergeleken met de oestrogeenreceptor negatieve erfelijke borstkanker om zo zuiver mogelijk het effect van een BRCA1 mutatie op het miRNA profiel te kunnen bepalen. In totaal werden verschillen gevonden in het expressiepatroon van 29 miRNAs, 18 miRNAs kwamen verhoogd tot expressie, 11 miRNAs kwamen verminderd tot expressie. Voor een deel van deze miRNAs kon een relatie met bekende pathways in BRCA1 gerelateerde borstkanker worden vastgesteld.

Samengevat

Ons onderzoek laat duidelijk zien dat de expressie van miRNAs door tumorcellen kan worden gerelateerd aan het ontstaan van borstkanker en dat het mogelijk is d.m.v. miRNA profielen verschillende vormen van borstkanker van elkaar te onderscheiden. Het onderzoek naar de functionele effecten van de expressie van miRNA of juist het ontbreken hiervan staat nog in de kinderschoenen. De relatie tussen miRNA expressie en eiwitexpressie is nog verre van duidelijk. In theorie zijn miRNAs interessante doelwitten voor tumorspecifieke therapie.