

Proteïne tyrosine (de-)fosforylering in hoofd-halskanker

H.P. Verschuur

Ondanks diagnostische en therapeutische vernieuwingen in de afgelopen tientallen jaren, is de overlevingskans van patiënten met hoofd-halstumoren nauwelijks verbeterd. Daar waar klinische en pathologische parameters in staat zijn om de prognose van specifieke patiënten groepen te voorspellen, is de individuele prognose moeilijk in te schatten. Daarom is het essentieel om nieuwe moleculaire parameters te zoeken, teneinde de klinische resultaten te verbeteren en om een beter fundamenteel inzicht te krijgen in hoofd-halskanker.

Eén van de belangrijke onderwerpen in kankeronderzoek, is de vraag hoe een maligne cel zijn onco-gen signaal in de cel doorgeeft. Fosforylering en defosforylering van tyrosine in eiwitten wordt beschouwd als één van de belangrijkste mechanismen in de signaaltransductie van de cel. Ontregeling van het evenwicht tussen deze processen zou kunnen leiden tot maligne transformatie. Fosforylering wordt gekatalyseerd door proteïne tyrosine kinases (PTK's) en defosforylering door proteïne tyrosine fosfatasen (PTP-ases). Het effect van deze enzymen is in het algemeen tegengesteld, maar er bestaat een complexe interactie tussen deze enzymen, welke tot wederzijdse inhibitie of activatie van hun activiteiten leidt. Veel oncogenprodukten bezitten PTK-activiteit.

In dit proefschrift is de aanwezigheid en activiteit van PTK's en PTP-ases onderzocht in hoofd-halstumoren, gezond weefsel van kanker-patiënten en controle personen. Met meerdere technieken werd aangetoond dat zowel de PTK als PTP-ase activiteiten van tumorweefsel verhoogd waren ten opzichte van gezond weefsel van kankerpatiënten en van controles.

Opvallend was dat de enzymactiviteiten van gezond weefsel van kankerpatiënten verhoogd waren t.o.v. die van gezonde proefpersonen. Met andere woorden,

dit gezonde weefsel liet op enzymniveau al afwijkingen zien, voordat men dit klinisch kon waarnemen of histologisch kon aantonen. Gezonde mucosa van patiënten met een hoofd-halstumor kan daardoor beschouwd worden als enzymologisch premaligne.

De hoogte van de PTK-activiteit van tumorweefsel bleek een verband te hebben met de lokalisatie van de tumor, het geslacht van de patiënt, een eerdere behandeling en lymfekliermetastasen. Er werden geen verband gevonden tussen alcohol- en tabakgebruik enerzijds en enzymactiviteiten in tumor- of gezond weefsel anderzijds. De bepaling van enzymactiviteit in tumorweefsel was helaas niet bruikbaar als nieuwe onafhankelijke prognostische parameter voor het klinisch beloop. Op dit moment is het nog te vroeg om te stellen dat enzymactiviteiten in gezond weefsel een voorspellende waarde hebben voor het ontstaan van tweede primaire tumoren.

Tevens werd de vraag gesteld of specifieke PTK-remmers in staat zijn om de celgroei te beïnvloeden in cellijnen afkomstig van hoofd-halstumoren. Twee specifieke PTK-remmers (herbimycine A en tyrphostin 50875) bleken inderdaad de celgroei te remmen. Tevens kon worden aangetoond, dat specifieke tyrosine kinases, namelijk die geproduceerd door het *src*-oncogen, een belangrijke rol spelen in de cel proliferatie van deze cellijn. Remming van (*src*-specifieke) PTK-activiteit kan dus beschouwd worden als een potentieel aanknopingspunt voor nieuwe cytostatische middelen.



Samenvatting van het proefschrift:

"Proteïne tyrosine (de-)fosforylering in hoofd-halskanker".

H.P. Verschuur.

Verdedigd op 17 mei 1994 te Utrecht.

Promotores: prof.dr.G.J. Hordijk en prof.dr.G.E.J. Staal.

Co-promotor: dr.G. Rijkssen.

Voor dit proefschrift werd aan dr. Verschuur op 18 oktober 1994 de "Prix Inava-Isambert" toegekend.