

De rol van LKB1 signalering in darmkanker.

Achtergrond:

Darmkanker is de meest frequent voorkomende vorm van kanker in de Westerse wereld en ruim de helft van de patiënten overlijdt aan uitzaaiingen (metastasen) van darmtumoren. Risicofactoren voor darmkanker zijn leeftijd, weinig beweging en zwaarlijvigheid (obesitas). Sporadische (niet-erfelijke) darmkanker ontstaat door geactiveerde Wnt/ β -catenine signalering. Dit komt in de meeste gevallen door een mutatie in het APC-gen. Mutaties in andere genen dragen bij aan de progressie van darmtumoren tot darmkanker.

Naast sporadische darmkanker, komt in sommige gevallen ook erfelijke darmkanker voor, bijvoorbeeld bij patiënten met Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) en bij patiënten met Hereditair Non-Polyposis Colorectaal Carcinoom (HNPCC). FAP ontstaat door een kiembaanmutatie in het APC gen en HNPCC ontstaat door kiembaanmutaties in de mismatch repair genen. In beide gevallen hebben mutatie dragers een hoog risico op darmkanker. Ook patiënten met het Peutz-Jeghers Syndroom (PJS) zijn erfelijk belast met een hoog risico op darmkanker. PJS wordt veroorzaakt door een kiembaanmutatie in het LKB1 gen. Het LKB1 gen codeert voor een serine/threonine kinase en functioneert upstream van AMPK. LKB1/AMPK signalering is betrokken bij de energiehuishouding in cellen. Men weet nog niet hoe verlaging van LKB1 levels in cellen bijdragen aan darmkankerontwikkeling.

Doel van het onderzoek:

Binnen deze onderzoekslijn onderzoeken we de rol van LKB1 signalering op de ontwikkeling van darmkanker. We gebruiken hiervoor cellijnen, tumormateriaal van patienten en muismodellen. Omdat vetcelhormonen LKB1 activiteit kunnen reguleren, wordt gekeken naar het effect van vetcelhormonen op darmtumorcellen. Ook bestuderen we het effect van bepaalde natuurlijke factoren op LKB1 signalering, wat mogelijk te gebruiken zou zijn als therapie voor darmkanker.

NB: De stagiair(e) zal niet met levende muizen gaan werken. Er is voor deze stage dus geen art.12 vereist.

Technieken:

- * Histologische en immunohistochemische kleuringen
- * DNA-isolatie en PCR
- * Celkweek
- * DNA-transfecties en luciferase assays
- * Western blot en immunoprecipitatie
- * FACS analyse

Instituut: Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, NL

Afdeling: Maag, darm, lever ziekten (MDL)

Groep: Intestinal Carcinogenesis (groepsleider Dr. Ron Smits)

Voor meer informatie:

Dr. Wendy van Veelen

w.vanveelen@erasmusmc.nl

010-7032982

www.gastrolab.nl