

Luuk Hawinkels

*“Cell-cell interactions in the gastrointestinal tumour microenvironment”*

Promotiedatum: 27 januari 2009

Universiteit: LUMC

Promotoren:

Prof. dr. C.B.H.W. lamers

Co-promotoren:

Dr. H.W. Verspaget

Dr. C.F. Sier

De tumour-microenvironment bestaat uit maligne epitheel cellen, tumor-geassocieerde (myo-)fibroblasten, endotheelcellen die zorgen voor het bloedvatstelsel van de tumor, en infiltrerende immuuncellen. Dit proefschrift beschrijft hoe de interacties tussen de verschillende celtypen bijdragen aan de initiatie, progressie en metastasering van gastrointestinale tumoren. We hebben bestudeerd hoe de activatie van twee belangrijke groeifactoren (Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) en Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)) in tumor angiogenese en myofibroblast generatie, is gereguleerd door interacties tussen verschillende celtypen.

De resultaten lieten zien dat in maag- en colon carcinomen de hoeveelheid actief TGF- $\beta$  sterk verhoogd is en bovendien indicatief is voor de prognose van de patiënten. In premaligne aandoeningen is deze verhoogde activatie nog niet waarneembaar. Verder bleek dat actief TGF- $\beta$  niveaus gecorreleerd zijn aan de hoeveelheid myofibroblasten en dat de interactie tussen epitheliale tumorcellen en fibroblasten leidt tot verhoogd TGF- $\beta$  activatie en myofibroblast generatie. Deze myofibroblasten hebben verhoogde synthese van TGF- $\beta$  en matrix metalloproteinases (MMPs) die bijdragen aan invasiviteit van tumoren.

Vervolgens hebben we onderzocht hoe MMPs bijdragen aan tumor angiogenese. De data lieten zien dat MMP-9 afkomstig van tumor infiltrerende neutrofielen een bijdrage levert aan de angiogenetische switch, wat zorgt voor de initiatie van tumor angiogenese, door het releasen van matrix gebonden VEGF. In het vervolg van dit angiogenese proces is ook endotheliaal MMP-7 betrokken. Tot slot laten we zien dat tumor angiogenese gereguleert wordt door MMP-14 afhankelijke shedding van Endoglin, een TGF- $\beta$  coreceptor die tot expressie komt op angiogene endotheelcellen.

Concluderend laten de studies in dit proefschrift zien dat de interacties tussen tumor cellen, fibroblasten en endotheelcellen sterke bijdrage aan de generatie van myofibroblasten door regulatie van TGF- $\beta$  activatie en aan de initiatie van angiogenese door release van matrix gebonden VEGF. De studies beschreven in dit proefschrift verder onderbouwen therapeutische interventie strategieën specifiek gericht op de tumor-microenvironment.