



Samenvatting van het proefschrift

M. Paauwe

"Targeting stromal interactions in the pro-metastatic tumor microenvironment - Endoglin & TGF- β as (un)usual suspects"

Promotiedatum: 09 februari 2017

Universiteit: Universiteit Leiden

Promotores:

Prof. Dr. P. ten Dijke

Prof. Dr. J.C.H. Hardwick

Copromotor:

Dr. L.J.A.C. Hawinkels

Ondanks grote vooruitgang in de behandeling van borst- en darmkankerpatiënten in de afgelopen decennia, is er nog steeds een significant deel van deze patiënten dat overlijdt ten gevolge van gemetastaseerde ziekte. De noodzaak voor goede identificatie en verbeterde behandeling van deze patiëntengroep is daarom nog steeds hoog.

Tumorgroei wordt geïnitieerd door genetische mutaties in epitheelcellen. Ondanks dat hier de oorzaak ligt voor de ongelimiteerde celdeling in kanker, is gebleken dat de tumor microenvironment een belangrijke rol speelt in tumorprogressie en metastasering. De onderlinge communicatie tussen de cellen in de tumor microenvironment is van cruciaal belang voor deze processen. Een belangrijke speler in deze interacties is Transforming Growth Factor- β (TGF- β).

Dit proefschrift beschrijft studies naar TGF- β signalering tussen cellen in de tumor microenvironment als therapeutisch aangrijpingspunt om tumorprogressie en metastasering te remmen. De twee TGF- β receptoren die in deze studies gebruikt zijn als therapeutisch aangrijpingspunt zijn activin-like kinase 1 (ALK1) en endoglin. Beide receptoren komen met name tot expressie op angiogene endotheelcellen en zijn daarom bruikbaar als target voor anti-angiogene therapieën. In de eerste studies beschreven in dit proefschrift tonen we aan dat het targetten van deze receptoren in de bloedvaten niet direct leidt tot een afname van het tumorvolume in muismodellen voor diverse solide tumoren.

Echter, het targetting van ALK1 met de ligand trap ALK1-Fc in combinatie met chemotherapie gaf een sterke reductie in tumorgroei, waardoor dit een klinisch toepasbare strategie kan zijn. Het targetten van endoglin in een adjuvante setting in een muismodel voor borstkanker leidde in onze studies tot een sterke verlaging van het aantal gevormde metastases. In hoofdstuk 6 werd



de interactie tussen tumorcellen en kanker geassocieerde fibroblasten (CAFs) in colorectale tumoren onderzocht. We laten zien dat deze met name gereguleerd wordt door TGF- β en dat deze interactie leidt tot een pro-invasieve feedback loop in de tumor. In de twee laatste hoofdstukken van dit proefschrift werd de rol van endoglin op CAFs onderzocht in colorectale tumoren. Hierin tonen we aan dat endoglin tot expressie komt op CAFs aan het invasieve front van darmtumoren en dat CAF-specifieke endoglin expressie gerelateerd is aan metastase-vrije overleving in stadium-II darmkankerpatiënten. Wanneer in een colitis geassocieerd muismodel voor darmkanker endoglin specifiek op fibroblasten werd uitgeschakeld, bleek dat adenoomvorming in het colon significant verhoogd was. Tijdens gedetailleerde karakterisatie van de adenomen bleek dat de uitschakeling van endoglin leidde tot een verhoogde aanwezigheid van CAFs en een verandering in de compositie van de infiltrerende immuuncellen, mogelijk door veranderde expressie van immunoregulatorische factoren.

De resultaten uit dit proefschrift laten zien dat het gebruiken van endoglin/TGF- β signalering als aangrijpingspunt voor mono- of combinatie therapie, therapeutische potentie heeft om tumorprogressie en/of metastasering te verminderen. Momenteel wordt in verschillende klinische studies de effectiviteit van deze strategieën onderzocht.