

Cover Page



Universiteit Leiden



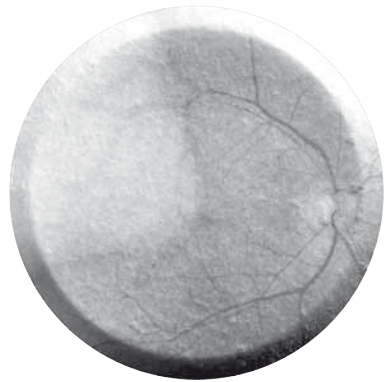
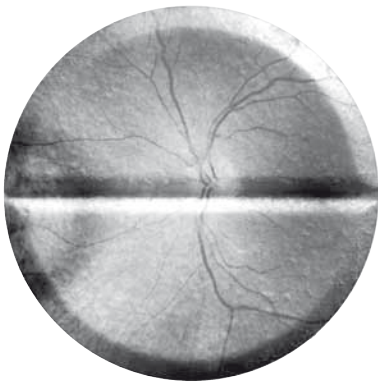
The handle <http://hdl.handle.net/1887/18977> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Filali, Mariam el

Title: Knowledge-based treatment in uveal melanoma

Date: 2012-05-22

SAMENVATTING



SAMENVATTING

De medische zorg van oogmelanomen kent vele aspecten; behandeling van de primaire tumor, het omgaan met de complicaties van radiotherapie, en de preventie en behandeling van metastasen. In dit proefschrift is gezocht naar de werking en veiligheid van een aantal reeds beschikbare behandelmethoden. Ook zijn nieuwe therapeutische mogelijkheden onderzocht om complicaties van de huidige behandelingen te verminderen en de overleving van patiënten te verbeteren. Dit proefschrift beschrijft het mechanisme van tumor vaatnieuwvorming in oogmelanomen en de effecten van de behandeling die dit tegen moet gaan. Verder wordt er ingegaan op de mogelijkheden om oogmelanomen op cel en moleculair niveau te behandelen.

Behandeling van tumor vaatnieuwvorming in oogmelanomen

Het remmen van tumor vaatnieuwvorming is uitgebreid onderzocht als mogelijke therapie voor kanker met de vooronderstelling dat tumorgroei beperkt wordt door diffusie van zuurstof en voedingsstoffen. Het remmen van vaatnieuwvorming zal naar verwachting de groei van tumoren stoppen. Het klinische verloop van oogmelanomen is vaak traag en wordt in verband gebracht met een vaatarme groeifase. VEGF is een belangrijke vaatgroei factor, die wordt geproduceerd door de tumor en aangrenzende cellen. VEGF is vooral aanwezig in zuurstof arme gebieden en daarom onderzochten we de regulatie van VEGF expressie in oogmelanoom cellen (*Hoofdstuk 4*). Onder zuurstofarme omstandigheden neemt VEGF expressie toe en de tumorgroei neemt af.

In een aantal tumoren waaronder darmkanker en maagkanker, zijn VEGF niveaus in het bloed een goede indicator van de aanwezigheid van uitzaaiingen. En ook in het oogmelanoom is VEGF in het bloed van patiënten die lijden aan uitzaaiingen aanzienlijk verhoogd in vergelijking met patiënten zonder uitzaaiingen en 'gezonde mensen'. De grote hoeveelheden VEGF in het bloed van patiënten met uitzaaiingen suggereert dat VEGF een rol speelt in de groei van metastasen, en het gebruik van VEGF-remmende middelen als behandeling moet daarom worden overwogen.

Hoofdstuk 3 beschrijft het effect van een VEGF neutraliserend antilichaam (Avastin; bevacizumab) op oogmelanomen. In een diersmodel vonden we, geheel onverwacht, een versneling van de intraoculaire tumorgroei na behandeling met bevacizumab, en dit ging gepaard met bloedingen van de tumor (*Hoofdstuk 5*). Mogelijk dat de paradoxale VEGF verhoging die we in oogmelanoom cellen zien na bevacizumab behandeling, tumor vaatdoorlaatbaarheid en daarmee tumorgroei, verhoogt. Deze 'ongewenste' effecten van bevacizumab zijn al eerder beschreven en de FDA heeft onlangs het gebruik van bevacizumab (monotherapie) voor gemetastaseerde borstkanker verboden, omdat diverse studies hebben aangetoond dat VEGF-remmers uiteindelijk tumorgroei en uitzaaiingen kunnen bevorderen.

Onderwijl gebruiken oogartsen bevacizumab voor verschillende indicaties, maar niet voor de behandeling van oculaire tumoren. Anti-VEGF behandeling wordt gebruikt bij oogaandoeningen die worden gekenmerkt door vaatlekkage en vaatnieuwvorming zoals leeftijds-gerelateerde macula degeneratie en diabetische retinopathie. Bij oogmelanomen kan bevacizumab gebruikt worden voor de behandeling van bestralingsretinopathie. Toch moet het gebruik van VEGF-remmers in ogen behandeld voor een oogmelanoom zorgvuldig worden afgewogen, omdat de mogelijkheid dat er nog levende oogmelanoomcellen in het oog aanwezig zijn, niet kan worden uitgesloten. Een alternatief voor de behandeling van bestralingsretinopathie bestaat uit intraoculaire corticosteroïdinjecties. Triamcinolonacetonide (TA) is een glucocorticoïd dat een tijdelijk positief effect vertoont bij patiënten met bestralingsmaculopathie. Onze resultaten tonen aan dat er geen stimulerend of remmend effect van TA op oogmelanoom celproliferatie of op VEGF expressie is (*Hoofdstuk 6*). Één van de nadelen van TA, echter, is dat het oogdrukstijging veroorzaakt in ongeveer 30% van de gevallen en kan leiden tot glaucomateuze schade. Een afgeleide stof, anecortave acetaat (AA), is ontwikkeld om de bijwerkingen zoals oculaire hypertensie te verminderen. In onze experimenten geeft AA vergelijkbare resultaten als met TA (*Hoofdstuk 6*).

Anti-VEGF behandeling is waardevol in vele oogziekten. Als tumor vaatnieuwvorming een rol speelt in oogmelanoom groei, is het waarschijnlijk ook belangrijk in metastasen, en systemische toediening heeft aangetoond dat de groei van uitzaaiingen in experimentele modellen verminderd. Studies zijn nodig om een mogelijke rol voor het gebruik van anti-VEGF geneesmiddelen bij de preventie of behandeling van uitzaaiingen in de oogmelanoompatiënten te bepalen.

Tumor specifieke peptiden

Één van de belangrijkste uitdagingen in de behandeling van kanker is selectieve en effectieve aflevering van geneesmiddelen aan tumorcellen. Oogmelanoom specifieke peptiden kunnen worden gebruikt als een diagnostisch hulpmiddel of voor een gerichte behandeling. In tegenstelling tot grotere moleculen, zoals eiwitten en antistoffen, kunnen kleine peptiden efficiënt weefsels penetreren en zijn relatief makkelijk te synthetiseren.

Oogmelanoom-selectieve peptiden kunnen op basis van embryonale oorsprong verondersteld worden. SSTR2 wordt geëxprimeerd door cellen uit de neurale lijst waartoe oogmelanocyten ook behoren en in *Hoofdstuk 7*, is de expressie van SSTR2 op oogmelanoom cellen geanalyseerd. Oogmelanoom cellen vertoonden een zeer lage SSTR2 expressie en daardoor, nauwelijks receptor-specifieke binding door het bijbehorende hormoon, terwijl cellen van oogmelanoom uitzaaiingen een hoge expressie en hormoonbinding vertoonden. Dit suggereert een mogelijk verband tussen SSTR2 expressie en oogmelanoom progressie. Uit analyse van klinische en moleculaire kenmerken bleek echter geen relatie met uitzaaiingen.

Een andere benadering om tumorspecifieke peptiden te identificeren is door random peptiden te screenen voor oogmelanoom penetrerend vermogen. In *Hoofdstuk 8* wordt de identificatie van oogmelanoom geassocieerde peptiden (UMAPs) beschreven. In de toekomst kunnen deze UMAPs klinisch gebruikt worden om micro-uitzaaiingen op te sporen. Daarnaast kunnen dezelfde peptiden worden gebruikt in gerichte therapie om metastasen te voorkomen danwel te vertragen. Of deze peptiden klinisch gebruikt kunnen gaan worden is afhankelijk van de specificiteit waarmee oogmelanomen gedetecteerd en behandeld kunnen worden. Voorlopige analyse op cellen laat een beperkte mate van specificiteit zien maar alleen analyse in een diermodel kan hier uitsluitsel over geven.

UMAP2 vertoonde een sterke voorkeur voor de cellen van het gemetastaseerde oogmelanoom. De sequentie van UMAP2 werd geïdentificeerd als een homoloog van de rat 'insulin-like growth factor receptor' (IGF-1R) waarvan al aangetoond is dat de expressie in oogmelanomen geassocieerd is met uitzaaiingen. IGF-1R is bovendien betrokken bij tumorgroei; IGFR signalering verloopt via de mitogeen-activated protein kinase (MAPK) route. UMAP2 is daarmee ook uitermate geschikt om de mechanismen die betrokken zijn bij celgroei en tumorprogressie te bestuderen.

Tumor signalen en behandelingsopties

Activering van de RAS-RAF-MEK-ERK, of klassieke mitogeen-activated protein kinase (MAPK) route, is in verband gebracht met melanomen en vele andere soorten kanker. Kennis van deze route en de moleculaire mechanismen die ten grondslag liggen aan activering van deze route is nodig om de werkzaamheid van behandelingen te voorspellen. Voor oogmelanomen worden mutaties in het GNAQ en GNA11-gen verantwoordelijk gehouden voor MAPK activering en deze mutaties komen voor in een overgrote meerderheid. Src kinase is een mogelijk tussenstation voor mutaties en MAPK activering. In *Hoofdstuk 9* wordt de rol van Src bij oogmelanoom beschreven en hoe dit samenhangt met tumorgroei. Op basis van de belangrijke rol van Src in de MAPK proliferatie, is remming van Src overwogen als behandeloptie. Het commercieel beschikbare Dasatinib, een tyrosine kinase remmer van de Src-kinase familie, kan de oogmelanoom celgroei inhiberen in 60% van de geteste cellculturen (*Hoofdstuk 10*). Verdere analyse wees uit dat basale Src kinase-activiteit en verlies van chromosoom 3 voorspellend zijn voor het behandelingseffect. Tyrosine kinase-remmers, zoals Dasatinib, zijn interessant vanwege hun vermogen om op meerdere kinasen gericht te zijn en hebben dus een brede toepassing in verschillende maligniteiten. Helaas kan dit ook leiden tot "off-target"-effecten aangetoond in verschillende klinische studies. Tumorcel 'targeting' met specifieke liganden tegen specifieke cellulaire componenten, zoals Src, die een belangrijke rol speelt bij oogmelanomen, bieden nieuwe behandelingsmogelijkheden en de afname van negatieve bijwerkingen.

