



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **The search for new treatment strategies for malignant pleural mesothelioma**

Schunselaar, L.M.

### **Citation**

Schunselaar, L. M. (2019, January 15). *The search for new treatment strategies for malignant pleural mesothelioma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67915>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/67915>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/67915>

**Author:** Schunselaar, L.M.

**Title:** The search for new treatment strategies for malignant pleural mesothelioma

**Issue Date:** 2019-01-15

## Nederlandse samenvatting.

### Waar gaat dit proefschrift over?

Dit proefschrift gaat over het vinden van nieuwe behandel mogelijkheden voor patiënten met maligne pleuraal mesotheliom (MPM). MPM is een tumor van de mesotheliale cellen die het borstvlies bekleden. De tumorsoort is ook bekend als asbestkanker door de associatie met asbest. Ondanks dat het handelen van asbest in Europa strikt gereguleerd is sinds 2005, worden er in Nederland nog elk jaar rond de 500-600 patiënten gediagnosticeerd met MPM. Dit komt doordat de ziekte een latentie tijd van 20-50 jaar tussen asbestexpositie en het ontwikkelen van de tumor kent. De verwachting is dat deze aantallen de komende jaren niet zullen dalen. De prognose voor patiënten met MPM is slecht en zonder therapie zullen de meeste mensen binnen een jaar overlijden. Dit geeft aan hoe belangrijk het is dat er nieuwe behandel mogelijkheden komen voor deze patiënten.

### Wat is er gedaan?

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht van alle nieuwe behandelingen die getest zijn de afgelopen jaren. De eerstelijns chemotherapie bestaat uit een platinum medicijn in combinatie met pemetrexed. Deze chemotherapie combinatie geeft een overlevingsvoordeel van 16,1 maanden vergeleken met patiënten die geen behandeling ondergaan. Rond de 40% van de patiënten reageert op deze chemotherapie combinatie. Voor de patiënten die niet reageren op de eerstelijns chemotherapie of waarvan de tumor recidiveert (weer gaat groeien) na behandeling is er geen standaard tweedelijns behandeling. Er zijn heel veel nieuwe behandelingen getest, zoals medicijnen die groeifactoren in de tumor remmen of angiogenese remmers. Maar ook andere medicijnen met een target, of oncolytische virus therapie en vaccinaties zijn getest als tweedelijns behandeling. Geen van deze therapieën liet een significant overlevingsvoordeel zien. Dat al deze handelingen falen in fase II klinische studies, terwijl ze actief waren in preklinische studies laat zien hoe belangrijk het is dat er betere preklinische modellen komen die overeenkomen met de tumor van de patiënten. Deze modellen moeten echter ook makkelijk in gebruik zijn en snel een uitslag kunnen geven. **Hoofdstuk 1** beschrijft de laatste ontwikkelingen in preklinische modellen zoals cellijnen, primaire tumorkweken en muismodellen, met daarbij hun eigen voordelen en nadelen.

### Persoonlijke behandeling

In **hoofdstuk 2** presenteer ik een persoonlijke behandel strategie gebaseerd op primaire tumor kweken. Een methode waarbij meerdere chemotherapieën getest kunnen worden op de eigen cellen van de patiënt is ontwikkeld. Hiermee genereerden we chemische profielen

en konden we de beste therapeutische optie selecteren. Voor tien patiënten werd de behandeling gekozen gebaseerd op zijn/haar chemische profiel. De tumor response van de patiënt kwam overeen met het effect gezien in de *in vitro* resultaten. Dit betekent dat deze persoonlijke behandel strategie mogelijk te gebruiken is in patiënten met MPM. Verdere validatie van deze methode is momenteel gaande in een fase II klinische studie genaamd PROOF.

Gebaseerd op de chemische profielen van alle kweken konden de kweken ingedeeld worden in drie groepen. Tumorkweken die reageren op bijna alle chemotherapieën of zogenoemde 'reageerders'. Tumorkweken die niet reageerden op de chemotherapieën ofwel zogenoemde 'niet-reageerders' en een groep tumorkweken die op sommige geteste chemotherapieën wel reageerden, maar op andere weer niet, zogenoemde 'intermediate reageerders'. Wanneer deze groepen genetisch met elkaar vergeleken werden, kon een genetische expressie profiel geïdentificeerd worden die de 'reageerders' en 'niet-reageerders' van elkaar kan onderscheiden. De 'intermediate-reageerders' lieten weer een ander uniek genetische profiel zien. Met dit gen expressie profiel waren we in staat een nieuw target voor de behandeling van MPM te identificeren, namelijk de fibroblast groei factor receptor (FGFR).

## FGFR

Het gen expressie profiel van de primaire kweken was niet het enige bewijs dat FGFR een nieuw behandel target kan zijn. Het screenen van meerdere nieuwe behandelingen op verschillende MPM cellijnen en primaire tumor kweken, zoals beschreven in **hoofdstuk 3**, liet ook zien dat een gedeelte van de kweken gevoelig is voor FGFR inhibitie. Een MPM muis model bevestigde de gevoeligheid voor medicijnen die FGFR blokken. De kweken die gevoelig waren voor deze FGFR medicijnen lieten een verhoogd level van FGF9 mRNA zien. Van FGF9 is bekend dat deze een sterke affiniteit voor FGFR3 heeft. Het bleek dat alle gevoelige cellijnen afhankelijk waren van FGFR3 signalen welke gereguleerd werden door BRCA geassocieerde eiwit 1 (BAP1). Daarom kan BAP1 eiwit verlies werken als een biomarker om patiënten te selecteren die gevoelig zijn voor medicijnen die FGFR blokken.

## Antilichaam drug conjugaties

Een andere behandel strategie beschreven in dit proefschrift zijn antilichaam drug conjugaties (ADCs). ADCs bestaan uit een monoklonaal antilichaam chemisch geconjugerd aan een toxische drug. Wanneer het antilichaam bindt met zijn target antigen zal de ADC internaliseren in de cel en de drug vrij laten zodat deze de tumorcel kan doden. Wanneer het target antigen alleen tot expressie komt in de tumorcel zal de drug alleen de tumorcel doden

en geen effect hebben op de normale cellen. Dit geeft minder ongewenste bijwerkingen. Expressie op de tumorcellen en niet op normale cellen, internalisatie van de ADC in de cel en het vrijlaten van de drug zijn allemaal belangrijke componenten voor deze therapie strategie.

**Hoofdstuk 4** laat zien dat het trofoblast glycoproteïne, ook wel 5T4 genoemd, een geschikt target is voor ADC behandeling in MPM. Het antigen komt tot expressie in de meeste MPM tumoren en niet in normaal weefsel. Wanneer het target gebonden wordt internaliseert het gehele ADC complex de cel in. Twee van de drie ADCs die getest zijn konden de tumorcellen die een hoge expressie van 5T4 hadden doden. Eén ADC was niet in staat om de tumorcellen te doden. Het bleek dat de vrijgelaten drug niet uit het lysosomale compartiment van de cel kon diffunderen. Door de pH van de cellen te veranderen met chloroquine, een anti-malaria medicijn, was ook deze ADC in staat de tumorcellen te doden.

## **BAP1**

BAP1 is een moleculair target dat geïdentificeerd is als een potentieel nieuw target in de behandeling van MPM. BAP1 is een tumor suppressor gen die genen reguleert in transcriptie, celcyclus controle, DNA breuken herstel en cellulaire differentiatie. Somatische mutaties in BAP1 komen voor in 47-67% van de patiënten met MPM. **Hoofdstuk 5** beschrijft hoe therapeutische middelen het fenotypische effect van BAP1 eiwit verlies ongedaan kunnen maken. Het exacte moleculaire mechanisme van BAP1 is nog niet compleet duidelijk dus verder onderzoek kan nog meer therapeutische opties onthullen. Daarnaast heeft BAP1 veel interactiepartners en eiwitten die onder invloed staan van BAP1. Daarom is het goed om combinaties van verschillende therapeutische middelen te testen.