



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The diverse roles of integrin $\alpha3\beta1$ in cancer: Lessons learned from skin and breast carcinogenesis

Ramovš, V.

Citation

Ramovš, V. (2021, February 18). *The diverse roles of integrin $\alpha3\beta1$ in cancer: Lessons learned from skin and breast carcinogenesis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3135050>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3135050>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/3135050> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Ramovš, V.

Title: The diverse roles of integrin $\alpha 3 \beta 1$ in cancer: Lessons learned from skin and breast carcinogenesis

Issue date: 2021-02-18

SAMENVATTING

Cellen in epitheelweefsels, zoals de huid, hechten zich aan elkaar en aan de onderliggende extracellulaire matrix. Een familie van transmembraan eiwitten die een belangrijke rol spelen bij de hechting van cellen aan de extracellulaire matrix en de verankering van het cytoskelet (b.v. actine) aan de plasmamembraan. Het vermogen van deze eiwitten om de extracellulaire omgeving te verbinden met de binnenkant van de cel is van groot belang voor het behoud van de structurele integriteit van epitheelweefsels. Daarnaast zijn integrinen ook betrokken bij het omzetten van mechanische belasting in biochemische signalen en kunnen zij op deze manier mechanismen aandrijven die het gedrag van cellen beïnvloeden, waaronder het vermogen van cellen om te migreren, spreiden, overleven en prolifereren. Het komt dan ook niet als een verrassing dat integrinen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling en progressie van een groot aantal soorten kankers.

Onze onderzoeksgroep heeft eerder aangetoond dat de integrine $\alpha 3\beta 1$, die bindt aan de extracellulaire eiwitten laminine-332 en -511, van essentieel belang is voor de ontwikkeling van niet-melanoom huidkanker in muizen die zijn blootgesteld aan behandeling met DMBA/TPA. Hoewel $\alpha 3\beta 1$ nodig is voor de ontwikkeling van goedaardige huidtumoren, remt het integrine in een latere fase van de ziekte de progressie van tumoren. De tegengestelde functie van $\alpha 3\beta 1$ in tumoren is eerder beschreven maar nooit systematisch onderzocht. Daarom hebben wij besloten om de functie van dit integrine nader te onderzoeken in twee soorten kanker die histopathologisch goed zijn gedefinieerd: niet-melanoom huidkanker en HER2-positieve borstkanker. In dit proefschrift beschrijven wij onze bevindingen betreffende het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de essentiële rol die $\alpha 3\beta 1$ speelt bij de initiatie van niet-melanoom huidkanker en de functie van dit integrine in HER-positieve borstkanker.

In **hoofdstuk 1** wordt de rol van $\alpha 3\beta 1$ in beide soorten kanker kort besproken

In **hoofdstuk 2** worden de voornaamste bevindingen van diverse onderzoeken naar de effecten van laminine-bindende integrinen, in het bijzonder $\alpha 3\beta 1$, in kankercellen samengevat. Wij bespreken de functie van $\alpha 3\beta 1$ in verschillende stadia van en soorten kanker en geven inzicht in de mechanismen die hieraan ten grondslag liggen, alsmede de invloed die de omgeving heeft op de vorming en progressie van tumoren.

In de **hoofdstukken 3 en 4** hebben wij onderzoek gedaan naar het mechanisme hoe $\alpha 3\beta 1$ de vorming van DMBA/TPA-geïnduceerde non-melanoom huidtumoren induceert. Het onderzoek dat is beschreven in **hoofdstuk 3** bouwt voort op eerdere bevindingen

die aantonen dat er geen huidtumoren worden gevormd in muizen waarin het integrine $\alpha 3\beta 1$ in de huid is verwijderd. Er is gepostuleerd dat huidtumoren ontstaan uit stamcellen in de haarzakjes (“cells-of-origin”) en dat de stamcellen met tumor initiërende capaciteit voortijdig hun niche verlaten als gevolg van een verminderde adhesie aan de extracellulaire matrix en vervolgens verloren gaan doordat ze terminaal differentiëren. Wij hebben deze hypothese getest door $\alpha 3\beta 1$ specifiek te verwijderen in de haarstamcellen van muizen en deze cellen in de tijd te volgen. Onze bevindingen tonen aan dat, ongeacht de afwezigheid van $\alpha 3\beta 1$, de stamcellen aanwezig blijven in de haarzakjes en nauwelijks bijdragen aan de tumormassa. Daarmee kunnen wij de oorspronkelijke hypothese verwerpen. Desondanks ontwikkelen de muizen zonder $\alpha 3\beta 1$ minder tumoren. Dit wijst erop dat de stamcellen in de haarzakjes indirect bijdragen aan de vorming van tumoren, namelijk door het creëren van een tumor-permissieve omgeving. Wij hebben ontdekt dat $\alpha 3\beta 1$ de expressie van “connective tissue growth factor” (CCN2) in de haarstamcellen kan moduleren en veronderstellen dat door het uitscheiden van CCN2 de stamcellen de groei van getransformeerde huidcellen kunnen stimuleren. Omdat de deletie van $\alpha 3\beta 1$ in de stamcellen van de haarzakjes slechts een gering effect heeft op de vorming van tumoren, hebben wij het mechanisme achter de essentiële rol van $\alpha 3\beta 1$ voor de initiatie van DMA/TPA geïnduceerde huidtumoren verder onderzocht in **hoofdstuk 4**. Wij hebben ontdekt dat $\alpha 3\beta 1$ van groot belang is voor het activeren van FAK/Src, Akt en Stat3, eiwitten die schakels zijn in het doorgeven van signalen van buiten de cel naar de kern en die cruciaal zijn voor de vorming van tumoren in de huid. Tevens hebben wij gevonden dat $\alpha 3\beta 1$, tezamen met zijn vaste partner tetraspanine CD151, de activiteit van signaleiwitten reguleert die het overleven van gedifferentieerde keratinocyten controleren.

In **hoofdstuk 5** hebben wij onderzoek gedaan naar de rol van $\alpha 3\beta 1$ in een muizenmodel voor HER2-positieve borstkanker. We laten zien dat door het verlagen van de expressie van $\alpha 3\beta 1$ in dit muizenmodel alsmede in HER2-positieve humane borstkankercellen, de tumorprogressie en het invasieve gedrag van deze cellen wordt vergroot. Tevens laten wij zien dat de rol van $\alpha 3\beta 1$ voor de invasie van cellen afhankelijk is van omgevingsfactoren, met name de samenstelling van de extracellulaire matrix en de interstitiële vloeistofstroom. Onderzoek naar de rol van $\alpha 3\beta 1$ bij een groot aantal HER2-positieve en -negatieve tumoren bevestigen deze afhankelijk is van het tumortype.

In **hoofdstuk 6** bediscussiëren wij de algemene bevindingen van dit proefschrift, bespreken wij de overgebleven vragen en worden aan de hand van voorlopige bevindingen met menselijke huidbiopten en colorectale organoïden vervolgstappen en perspectieven voor toekomstig onderzoek gegeven.



Samengevat, in dit proefschrift wordt aangetoond dat de rol van $\alpha3\beta1$ in kanker afhankelijk is van de tijd en plaats: de aard van cellulaire omgeving (zoals de samenstelling van de extracellulaire matrix), het soort kanker en de mechanismen die de transformatie van een normale cel tot een kankercel veroorzaken alsmede het stadium van de ziekte. We verschaffen nieuwe inzichten in het mechanisme dat ten grondslag ligt aan de rol van $\alpha3\beta1$ in HER2-positieve borstkanker en DMBA/TPA-geïnduceerde non-melanoom huidkanker.