



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Combinatorial prospects of nanoparticle mediated immunotherapy of cancer

Silva, C.G. da

Citation

Silva, C. G. da. (2021, June 24). *Combinatorial prospects of nanoparticle mediated immunotherapy of cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3191984>

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/1887/3191984>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3191984> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Silva, C.G. da

Title: Combinatorial prospects of nanoparticle mediated immunotherapy of cancer

Issue Date: 2021-06-24



Appendices

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum Vitae

List of publications

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift zijn de effecten van een nieuwe vorm van immunotherapie onderzocht en hoe deze ingezet kan worden tegen verschillende typen kankers. De onderzochte immunotherapie is gebaseerd op het injecteren van nanopartikels geladen met verschillende immunologisch actieve moleculen (immunomodulerende nanopartikels) die het afweersysteem kunnen moduleren om kankercellen efficiënter te laten vernietigen. De effectiviteit van deze immunomodulerende nanopartikels zijn bestudeerd op verschillende muizenmodellen en onderzocht als alleenstaande behandeling of in combinatie met andere bekende therapieën, zoals chemotherapie, vaccinatie, of fotodynamische therapie.

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de bestaande literatuur over de combinatie van chemo- en immunotherapie met behulp van nanopartikels. Tevens wordt de mate van immunogeniciteit van de verschillende type chemotherapieën en het belang van het type celdood dat daarmee wordt geïnduceerd voor het afweersysteem bediscussieerd.

In **hoofdstuk 3** wordt bestudeerd wat het effect is van drie verschillende vormen van toediening van nanopartikels, namelijk via de intratumorale, elders subcutane, of intraveneuze toediening. Specifiek wordt hierbij gekeken naar de bio-distributie en de bloedzuiveringssnelheid van nanopartikels die geladen zijn met een fluorescerende stof. Om dit te bepalen is gebruik gemaakt van in vivo beeldvorming en ex vivo orgaan analyses.

In **hoofdstuk 4** is een aangepaste vorm van de immunomodulerende nanopartikels toegepast. Hierbij worden de nanopartikels ook geladen met doxorubicine, een bekend chemotherapeutikum. Op basis van de bevindingen beschreven in hoofdstuk 2, is doxorubicine gekozen wegens de brede toepassing in de kliniek en de goede fysicochemische eigenschappen dat zich goed leent om beladen te worden in nanopartikels. In dit hoofdstuk wordt bepaald of agressieve en therapie resistente kankermodellen vatbaar zijn deze chemoimmunotherapeutische nanopartikels.

In **hoofdstuk 5** is bestudeerd of therapeutische vaccins voor de behandeling van kanker verbeterd zouden kunnen worden met de co-behandeling van immunomodulerende nanopartikels. Hierbij zijn muizenmodellen gebruikt die gedeeltelijk gevoelig zijn voor de behandeling met therapeutische vaccins. Tevens zijn de tumoren, drainerende lymfklieren, en de milten ex vivo geanalyseerd na de verschillende behandelingen waarbij de reacties van de verschillende immuuncellen zijn geanalyseerd.

In **hoofdstuk 6** is de combinatietherapie van fotodynamische therapie met de immunomodulerende nanopartikels onderzocht. Fotodynamische therapie is een opkomende en veelbelovende behandeling van kanker met als voordeel dat deze niet mutageen is en de tumor lokaal behandeld kan worden. Daarbij wordt alleen de tumor die een lichtgevoelig stofje heeft opgenomen bestraald met een laser die niet-ioniserende licht uitzendt van een specifiek spectrum. In dit hoofdstuk wordt ook gekeken naar het vermogen van de behandeling, zelfstandig of gecombineerd, om distale tumoren (als model voor metastasen) te behandelen. Hierbij worden tevens de primaire en secundaire tumoren, drainerende lymfklieren, en immuun organen ex vivo geanalyseerd. Tenslotte is vastgesteld dat de contributie van CD8 cytotoxische T cellen noodzakelijk is voor het anti-tumor effect van deze behandelingen.

In **hoofdstuk 7** wordt een overzicht gegeven van de bestaande kennis over de combinatie van nanopartikels die geladen zijn met verschillende drugs tegelijk voor de behandeling van therapie-resistente tumoren. Mogelijke strategieën en mechanismen voor efficiëntere nanopartikel modaliteiten gericht tegen moeilijk te behandelen tumoren worden bediscussieerd.