



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Tailoring the tools to study prostate cancer metastasis

La Manna, F.

Citation

La Manna, F. (2021, October 14). *Tailoring the tools to study prostate cancer metastasis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3217101>

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/1887/3217101>

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

Nederlandse samenvatting

In de vorige eeuw zijn we getuige geweest van een ongeken­de versnelling in de ontdekkingen en innovaties op bijna alle kennisgebieden, inclusief de geneeskunde. Van antibiotica tot aan de structuur van DNA, van recombinante proteïnen tot aan neurowetenschappen, zijn we erin geslaagd een groot aantal aandoeningen en ziekten beter te begrijpen en te behandelen waar de mensheid eeuwenlang, zo niet millennia, last van had.

Dankzij onze technische vooruitgang bleven complexe ziekten zoals kanker niet langer ondergediagnosticeerd en vaak dodelijk, maar werden ze steeds beter begrepen en beheersbaar. Sommige soorten kanker, zoals prostaatkanker, bleken echter moeilijker te onderzoeken en vereisten een multidisciplinaire gezamenlijke inspanning, alsmede de ontwikkeling van meer verfijnde instrumenten en technieken.

Het werk in dit proefschrift past in deze context en is gericht op het ontwikkelen van nieuwe instrumenten om onze kennis van gevorderde prostaatkanker te vergroten.

In **hoofdstuk 1** wordt de huidige staat van prostaatkankeronderzoek geïntroduceerd, waarbij een patiëntgericht perspectief wordt aangehouden en de meest uitdagende aspecten van deze ziekte worden geïllustreerd: de multifocaliteit en de klonale heterogeniteit, de stratificatie van patiënten in risicogroepen en de bijbehorende therapeutische benaderingen. De meest actuele en erkende studies over de genetica van prostaatkanker worden benoemd en van commentaar voorzien, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen de veranderingen die geassocieerd worden met prostaatkanker in een vroeg stadium en die welke het vaakst worden aangetroffen bij de ziekte in een gevorderd stadium. Vervolgens wordt specifiek aandacht besteed aan de momenteel beschikbare onderzoeksinstrumenten voor het onderzoek van prostaatkanker, gaande van in vitro modellen zoals cellijnen en organoïden, tot patiënt-afgeleide xenograften (PDX) en genetisch gemanipuleerde muis modellen.

Het nog niet eerder genoemde probleem van gemetastaseerde prostaatkanker wordt vervolgens in **hoofdstuk 2** besproken, waarbij in het bijzonder de botmetastase wordt behandeld. Hier worden de mechanismen van botmetastasering besproken, inclusief de huidige modellen van metastatische verspreiding, homing, dormantie en pathologische reactivatie.

Een beknopt hoofdstuk over de experimentele modellen van botmetastase en de klinische behandeling van de metastatische ziekte sluit het overzicht af.

Het experimentele werk dat in **hoofdstuk 3** wordt gepresenteerd, is gebaseerd op klinische specimens van borst- en prostaatkanker met botmetastasen, waarbij de mTOR pathway als zeer relevant voor de laatste wordt geïdentificeerd. De moleculaire bevindingen werden verder gevalideerd in een organoid-gebaseerde drug screening van botgemetastaseerde prostaatkanker. Vervolgens werd een moleculair onderzoek uitgevoerd om de effecten van mTOR-blokkade op de klonale dynamiek in twee verschillende PDX-modellen van botmetastatische prostaatkanker na te gaan. Een nieuw mTOR-getarget geneesmiddel wordt vervolgens onderzocht en vergeleken met andere mTOR-getarget geneesmiddelen *in vitro*, *ex vivo* en *in vivo*. De conclusies van dit werk ondersteunen het verdere onderzoek van deze farmaceutische strategie, en ondersteunen de weg naar een klinische toepassing voor prostaatkanker.

In **hoofdstuk 4** wordt een nieuw PDX model van vroeg-metastatische, microsatelliet-instabiele prostaatkanker gepresenteerd. Microsatelliet instabiliteit is een ongewoon kenmerk van deze ziekte en identificeert verschillende vormen van kanker met een aparte natuurlijke geschiedenis. Het ontwikkelde PDX is een waardevol instrument voor de studie van deze subgroep van prostaatkanker. Dit nieuwe model, samen met twee andere prostaatkanker PDX modellen, werd vervolgens geïmplementeerd in een "mid-throughput", organoid-gebaseerde drug screening voor geneesmiddelen die reeds zijn goedgekeurd voor de behandeling van andere vormen van kanker dan prostaatkanker. Een shortlist van effectieve geneesmiddelen werd gegenereerd en gebruikt voor de ontwikkeling van een "near-patient" drug screening, met behulp van organoïden van biopsieën van patiënten. Een relevant punt dat in de studie naar voren kwam, was de hoge overeenkomst van de gebruikte organoid-modellen met het originele weefsel, waardoor het een levensvatbaar translationeel hulpmiddel voor prostaatkankeronderzoek is.

De focus van **hoofdstuk 5** is gewijd aan een vaak over het hoofd gezien onderwerp: de ontwikkeling van een gestructureerde methodologie voor literatuur data mining. De review illustreert de rol van Cripto, een oncofetaal eiwit dat betrokken is bij de regulatie van meerdere fysiologische en pathologische processen, waaronder de initiatie en progressie van kanker. Een op trefwoorden gebaseerde methode werd ontwikkeld en gebruikt om een

conceptuele kaart en een trefwoorden netwerk op te bouwen, om de belangrijkste onderzoeksgebieden en groepen die betrokken zijn bij Cripto-onderzoek te identificeren. Deze "pipeline" is bedoeld om te helpen bij het maken van een onderzoeks dichtheidskaart, het integreren van gegevens uit verschillende gebieden en het identificeren van convergerende onderzoeksvragen.

Hoofdstuk 6 sluit het werk af met een thematische analyse van de gepresenteerde studies en het huidige wetenschappelijke landschap om de gerapporteerde bevindingen in een context te plaatsen. Bijzondere aandacht wordt besteed aan het adresseren van open vragen en kwesties die specifiek zijn voor botmetastatische prostaatkanker en aan precisiegeneeskunde als een waardevolle klinische benadering.

Gezamenlijk toont dit werk de klinische toepasbaarheid en haalbaarheid aan van organoïden voor de ontwikkeling van "near-patient" farmacologische testen in gevorderde prostaatkanker. Er wordt een onderzoeksmethode gepresenteerd, waarin nieuwe hulpmiddelen voor de studie van gevorderde prostaatkanker en voor de ontwikkeling van translationele tests die compatibel zijn met klinische besluitvorming, worden geïntroduceerd en gekarakteriseerd.

