



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Photodynamic therapy-based combinations with immunotherapy in colon cancer treatment

Hao, Y.

Citation

Hao, Y. (2023, January 18). *Photodynamic therapy-based combinations with immunotherapy in colon cancer treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3511806>

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/1887/3511806>

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

Nederlandse Samenvatting

In mijn PhD thesis begin ik met een algemene inleiding in **Hoofdstuk 1**, waarin in het kort de stand van de wetenschap op het gebied van oncologie, nanotechnologie en immunologie onderzoek wordt weergegeven. Photo Dynamic Therapie (PDT) wordt toegepast in de behandeling van oppervlakkige kankers met geringe invasiviteit en heeft als voordeel geringe schade aan normale weefsels. Het doel van mijn onderzoek is om de therapeutische respons van PDT in solide tumoren te verbeteren. Dit heb ik gedaan door PDT te combineren met andere therapieën en met het gebruik van nanotechnologie.

In **Hoofdstuk 2** wordt ons onderzoek beschreven van de combinatietherapie van PDT met een nieuw immuun-middel, STING agonist. STING agonist is een opkomende en veelbelovende immuno-therapeutische behandeling met als voordeel dat het een krachtige anti-tumor immuunrespons bewerkstelligd. Het effect van enkelvoudige en gecombineerde behandelingen en hun vermogen om primaire colorectale kankertumoren te behandelen is onderzocht. Immunologische analyses van primaire tumoren, drainerende lymfeklieren, en bloed zijn uitgevoerd. Tenslotte wordt het potentieel van de behandeling om, alleen of in combinatie, tumorrecidief en distale tumoren te verminderen (gesimuleerd metastasemodel) bepaald. We ontdekten dat juist de gecombineerde therapie de lokale en systemische immuniteit tegen kanker en het door CD4+- en CD8+ T-cel-gemedieerd immuun-geheugen induceerd.

In **Hoofdstuk 3** hebben we onderzocht of het antikankereffect van PDT kan worden verbeterd door het te combineren met een farmacologisch vaccin met een stimulerend effect op het systemische immuunsysteem. Een muis kankermodel is gebuikt om enkelvoudige en combinatie behandeling effecten te onderzoeken. Bovendien werden de niveaus van circulerende lymfocyten en totaal IgG in het bloed na de combinatiebehandeling geanalyseerd, evenals de respons van verschillende immuun-geheugen T-cellen bij her-infectie. We ontdekten dat juist de combinatietherapie een "terugkeer" van versterkte immuunresponsen en herhalingsbescherming bij muizen die waren genezen, bewerkstelligde.

In **Hoofdstuk 4** wordt een overzicht gegeven van de bestaande literatuur over PDT-combinatietherapieën gebaseerd op nanodeeltjes. In het bijzonder worden verkregen resultaten van PDT combinatie met chemotherapie of immunotherapie met behulp van nanodeeltjes bediscussieerd. Daarnaast worden de voor- en nadelen van verschillende soorten nanodeeltjes en hun belangrijke rol in combinatietherapie besproken. Mogelijke PDT combinatie strategieën ondersteund door effectievere nanodeeltjes voor complexe tumor settings en moeilijk te behandelen recidiverende en metastatische tumoren worden ook besproken.

In **Hoofdstuk 5** is beschreven hoe we een polymere Poloxam 407 (P407) hydrogel hebben toegepast om een verbeterde afgifte van fotosensibilisator en immuuncheckpoint remmers tijdens PDT te bewerkstelligen. Hydrogel en PLGA nanodeeltjes werden gekozen vanwege het brede klinische gebruik en de goede biocompatibiliteit en bioveiligheid. In dit hoofdstuk wordt verder bepaald of hydrogel-ondersteunde foto-

immunotherapie geschikt is voor de behandeling van colorectale kanker. We ontdekten dat een enkele dosis hydrogel resulteert in minder omslachtige behandelingschema's, die mogelijk bijwerkingen verminderen en de antitumorefficiëntie verbeteren door geschikte ICI-toedieningsmomenten na PDT.

Concluderend, mijn PhD onderzoek heeft nieuwe inzichten gegenereerd met betrekking tot PDT-gebaseerde combinatietherapie bij colorectale kanker. Deze inzichten zullen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe therapeutische regimes door de tekortkomingen van enkelvoudige therapieën te overwinnen en de voordelen van individuele behandelingen te integreren. Ik hoop dat mijn onderzoek zal bijdragen om uiteindelijk de klinische vertaling van PDT bij colorectale kanker te bewerkstelligen.