



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Preclinical and 'near-patient' models for the evaluation of experimental therapy in prostate and bladder cancer

Merbel, A.F. van de

Citation

Merbel, A. F. van de. (2023, September 28). *Preclinical and 'near-patient' models for the evaluation of experimental therapy in prostate and bladder cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3642440>

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/1887/3642440>

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



A

Appendices

Nederlandse Samenvatting
List of Publications
Curriculum Vitae
Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Nederland. Jaarlijks worden er bij 13.550 mannen de diagnose prostaatkanker gesteld en sterven er ongeveer 3.000 mannen aan de gevolgen van prostaatkanker. Prostaatkanker is een langzaam groeiende vorm van kanker. Symptomen van prostaatkanker zijn onder andere moeite en/of pijn tijdens het plassen en de aanwezigheid van bloed in urine of sperma. Momenteel zijn er meerdere behandelingen beschikbaar voor prostaatkanker. Bij een kleine, langzaam groeiende tumor die zich alleen bevindt in de prostaat, zogenaamde lokale prostaatkanker, is behandeling vaak nog niet nodig en wordt de tumor actief gevolgd. Behandelingsmogelijkheden voor lokale prostaatkanker zijn verder operatieve verwijdering van de prostaat en bestraling. Bij prostaatkanker waarbij de tumorcellen zich ook buiten de prostaat bevinden wordt chirurgische verwijdering van de prostaat, bestraling en hormoontherapie toegepast. Helaas worden de prostaatkankercellen na een paar jaar ongevoelig voor deze hormoontherapie. Dit wordt castratie-resistente prostaatkanker genoemd. Castratie-resistente prostaatkanker leidt vaak tot uitzaaiingen in de lymfeklieren en botten. Helaas is genezing van uitgezaaide prostaatkanker niet mogelijk en zijn behandelingen, waaronder nieuwe vormen van hormoontherapie, chemotherapie, bisfosfonaten en radioactief radium, er vooral op gericht om de groei van de tumor af te remmen en klachten te verminderen.

Blaaskanker wordt jaarlijks bij ongeveer 6.900 patiënten in Nederland vastgesteld. Blaaskanker is de zesde meest voorkomende vorm van kanker bij mannen en de negentiende meest voorkomende vorm bij vrouwen. Daarmee komt blaaskanker drie keer zo vaak voor bij mannen als bij vrouwen. De belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van blaaskanker is roken. Blaaskanker is onder te verdelen in niet-spierinvasieve en spierinvasieve blaaskanker. Het merendeel (>70%) van alle blaastumoren is niet-spierinvasief en wordt behandeld door middel van transurethrale resectie van de blaastumor (TURBT). Tijdens deze procedure wordt de blaastumor via de plasbuis verwijderd. Na deze operatie wordt vaak een blaasspoeling met *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) of chemotherapie toegediend om de kans op terugkeer van de blaastumor te verkleinen. Patiënten met niet-spierinvasieve blaaskanker hebben een betere prognose en overlevingskans ten opzichte van patiënten met spier-invasieve blaaskanker. Wel is er een grote kans bij niet-spierinvasieve blaaskanker op terugkeer van de tumor (60-70%).

Door deze hoge kans op terugkeer van de ziekte en de daaruit voortvloeiende vele controles en behandelingen, is blaaskanker één van de duurste vormen van kanker om te behandelen. Als de blaastumor doorgroeit in de spierlaag van de blaas spreekt men van spier-invasieve blaaskanker. Spier-invasieve blaaskanker wordt behandeld door verwijdering van de blaas (cystectomie), chemotherapie en/of bestraling. Voor deze blaaskanker patiënten, die niet in aanmerking komen voor chirurgische verwijdering van de blaas en chemotherapie, behoort immunotherapie ook tot de behandelingsmogelijkheden. Bij spier-invasieve blaaskankerpatiënten kunnen er uitzaaiingen in de longen, lever en botten ontstaan.

Ondanks de huidige behandelingen ontwikkelen blaas- en prostaatkankerpatiënten vaak therapieongevoeligheid, wat leidt tot de vorming van onbehandelbare uitzaaiingen. Daarom zijn er nieuwe therapieën nodig voor de behandeling van prostaat- en blaaskanker. Dit proefschrift beschrijft verschillende nieuwe preklinische strategieën voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën voor prostaat- en blaaskanker.

Eén van deze preklinische strategieën is het gebruik van vernieuwde tumormodellen. Het merendeel van het huidige preklinische onderzoek maakt gebruik van cellijnen en immuundeficiënte muismodellen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat huidige preklinische tumormodellen niet volledig representatief zijn voor alle aspecten van prostaat- en blaastumoren. Verder is gebleken dat het een groot gedeelte van de experimentele antikankermedicijnen niet effectief blijkt te zijn tijdens klinische studies. Door preklinische tumormodellen te ontwikkelen met behulp van verse tumorbipten van prostaat- en blaaskankerpatiënten, zogenaamde "patiënt-derived" tumormodellen, hopen we preklinische modellen te ontwikkelen die een betere afspiegeling zijn van prostaat- en blaastumoren.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich op het beschrijven en het optimaliseren van verschillende patiënt-afkomstige tumormodellen. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift worden verschillende patiënt-afkomstige tumormodellen weergegeven die momenteel toegepast worden in het preklinische uro-oncologische onderzoek. Deze modellen zijn: (1) driedimensionale kweekmodellen, (2) organotypische kweken van tumorweefsel plakjes en (3) patiënt-afkomstige tumor implantatie modellen.

In dit hoofdstuk worden de voor- en nadelen van deze modellen beschreven en is toegelicht hoe deze modellen ingezet kunnen worden om vraagstukken in het (pre)klinische onderzoek naar prostaat- en blaastumoren te beantwoorden. **Hoofdstuk 3** beschrijft de optimalisatie en de toepassing van een organotypisch kweekmodel van stukjes tumorweefsel. Dit onderzoek toont aan dat het organotypisch kweekmodel gebruikt kan worden om weefsel van prostaat- en blaastumoren buiten het lichaam in leven te houden. Dit ziektemodel kan ingezet kan worden om anti-tumor responsen te bepalen van onder andere een behandeling met chemotherapeutica zoals Docetaxel en Gemcitabine.

In het tweede deel van dit proefschrift worden verschillende patiënt-afkomstige tumormodellen ingezet voor het evalueren van nieuwe experimentele therapieën voor prostaat- en blaaskanker. **Hoofdstuk 4** en **5** richten zich op het gebruik van antipsychoticum Penfluridol als een mogelijke nieuwe experimentele behandeling voor blaas- en prostaatkanker. Het gebruik van al bestaande medicatie voor een nieuwe indicatie ("drug repositioning") heeft als voordeel dat de veiligheidsprofielen en bijwerkingen van het medicijn al bekend zijn waardoor een snellere toepassing van dit medicijn in de kliniek mogelijk wordt. In **hoofdstuk 4** tonen we aan dat het bestaande antipsychoticum Penfluridol de groei van blaaskankercellen remt door middel van het veroorzaken van lysosomale celdood. Verder remt blaasspoeling met Penfluridol de groei van menselijke blaastumorcellen en vermindert Penfluridol de vorming van uitzaaiingen in muismodellen van blaaskanker. Behandeling met Penfluridol van tumor weefselplakjes, die afkomstig zijn van menselijke blaaskankerbiopten, leidt tot een sterke anti-tumor respons in 97% van de geteste blaaskankerweefsels. Vervolgens wordt in **hoofdstuk 5** aangetoond dat Penfluridol ook gekweekte prostaatkanker cellen en stukjes gekweekt prostaatkanker weefsel kan doden.

Met behulp van verschillende patiënt-afkomstige tumormodellen is in **hoofdstuk 6** onderzocht of het oncolytisch reovirus mutant *jin-3* in staat is om prostaatkankercellen te infecteren, zich te vermenigvuldigen in deze cellen en/of of deze kankercellen te doden. Reovirus is een oncolytisch virus dat de voorkeur heeft om tumorcellen te infecteren en te doden. Naast deze tumorcel-dodende eigenschappen zijn oncolytische virussen vaak in staat het immuunsysteem te activeren, waardoor zogenaamde effector immuuncellen in staat zijn de tumor op te ruimen. *jin-3* Reovirus bleek in staat te zijn prostaatkankercellen te infecteren en te doden.

Daarnaast leidt blootstelling van prostaatkankercellen aan het *jln-3* Reovirus tot verhoogde expressie van verschillende pro-inflammatoire genen en factoren waarvan bekend is dat zij betrokken zijn bij het proces van “immunogene celdood”. Dit suggereert dat door gebruik van oncolytische virussen het immuunsysteem geactiveerd wordt wat leidt tot het opruimen van deze kwaadaardige cellen.

Tenslotte beschrijft **hoofdstuk 7** de screening, selectie en ontwikkeling van kleine chemische verbindingen die in staat zijn om de beweeglijkheid, en daarmee het uitzaaiingsgedrag, van agressieve tumorcellen te verminderen. Verlaging van het E-cadherine eiwit is een belangrijk biologisch proces tijdens epitheliale-naar-mesenchymale transitie (EMT). EMT is onder andere verantwoordelijk is voor het invasief worden van tumorcellen, de vorming van uitzaaiingen en het ontwikkelen van therapieongevoeligheid. Na het testen van meer dan 40.000 chemische verbindingen (“chemical library”) met behulp van een nieuwe screeningsmethode bij diverse, gekweekte agressieve tumorcellijnen, werd de chemische verbinding PROAM02-0008 geïdentificeerd. PROAM02-0008 was in staat om de E-cadherine expressie bij de kankercellen te verhogen en daardoor de migratie en invasie van agressieve tumorcellijnen te verlagen. Verder verminderde PROAM02-0008 tumorgroei en de vorming van uitzaaiingen in meerdere preklinische muismodellen voor prostaatkanker en borstkanker.

De resultaten in dit proefschrift laten zien dat vernieuwde preklinische strategieën, waaronder het gebruik van patiënt-afkomstige tumormodellen, “drug repositioning” en het vaststellen van E-cadherine inductie en uitzaaiingsgedrag, succesvol kunnen zijn in het in kaart brengen van nieuwe experimentele behandelingsmethoden voor prostaat- en blaaskanker. Het gebruik van deze vernieuwde preklinische strategieën resulteerde in de identificatie van Penfluridol, *jln-3* en PROAM02-0008 als potentiële nieuwe behandeling voor prostaat- en/of blaaskanker. Klinische studies in blaas- en prostaatkankerpatiënten zullen nodig zijn om de mogelijke effectiviteit van deze behandelingen bij patiënten aan te tonen. In dit proefschrift worden verschillende patiënt-afkomstige tumormodellen toegepast in het preklinische onderzoek naar urologische tumoren. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of een bredere toepassing van deze ziektemodellen zal leiden tot een snellere klinische ontwikkeling van nieuwe experimentele therapieën. Naast de toepassing van patiënt-afkomstige tumormodellen in het preklinische onderzoek, kunnen deze technieken ook gebruikt worden in klinische studies.

Co-klinische studies, het in parallel uitvoeren van klinische studies met preklinische studies in patiënt-afkomstige modellen, zullen hiervoor eerst uitgevoerd moeten worden. Het toepassen van deze modelsystemen in klinische studies zou kunnen leiden tot een betere effectiviteit van medicijnen, verminderde bijwerkingen door verbeterde dosering en/of toediening, en een betere behandelingsmethode voor patiënten met prostaat- en blaaskanker.

