



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Targeting SUMO signaling to wrestle cancer

Kroonen, J.S.

### Citation

Kroonen, J. S. (2023, December 7). *Targeting SUMO signaling to wrestle cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3665909>

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/1887/3665909>

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





A vertical watercolor splash on the left side of the page, featuring a mix of colors including pink, purple, orange, and yellow, with some darker spots and a soft, blended appearance.

Appendix

**Nederlandse samenvatting**  
**List of publications**  
**Curriculum Vitae**  
**Dankwoord**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Kanker is niet één ziekte, maar een verzamelnaam voor een groep ziekten. Het gemeenschappelijke kenmerk van verschillende soorten kanker is dat in sommige delen van het lichaam cellen ongecontroleerd groeien en zich verspreiden naar andere delen van het lichaam waar ze niet thuishoren. In fysiologische omstandigheden worden cellen oud of raken beschadigd en sterven af om plaats te maken voor nieuwe cellen. In pathologische omstandigheden wordt dit proces gedereguleerd en blijven abnormale cellen groeien en worden kankercellen. Kankercellen kunnen naburige weefsels binnendringen en zich door het hele lichaam verspreiden in een proces dat bekend staat als metastase. Als de last die kankercellen op het lichaam leggen te groot wordt en onbehandeld blijft, is een letale uitkomst onvermijdelijk.

Al meer dan een eeuw proberen onderzoekers de moleculaire processen te begrijpen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en instandhouding van kankercellen om de beste therapieën te genereren voor de vele verschillende soorten kanker die er zijn. Dit proefschrift beschrijft onderzoek toe behorend aan het enorme veld van kankeronderzoek, met een focus op een set van “kleine” eiwitten genaamd SUMO. De post-translationele modificatie SUMOylatie beïnvloedt veel cellulaire processen, waaronder de voortgang van de celcyclus en de respons op DNA-schade. SUMO's betrokkenheid bij deze processen maakte duidelijk dat dit eiwit van belang is voor de ontwikkeling, het onderhoud en de mogelijke behandeling van kankercellen. De recente ontwikkeling van klein moleculaire remmers die gericht zijn op de SUMOylatie proces heeft zich snel ontwikkeld tot SUMOylatie remming als een haalbare therapeutische strategie en wordt geïntroduceerd in **Hoofdstuk 1**.

Om een succesvolle nieuwe therapie te genereren, is een diepgaand begrip van oncogenese in combinatie met mechanistisch begrip van kanker bestrijdende medicijnen nodig. Het werk beschreven in dit proefschrift heeft tot doel bij te dragen aan de kennis over SUMO-gereguleerde oncogenese, het begrijpen van de gevolgen van het remmen van SUMO-signalering en het benutten van het potentieel van SUMO E1-remmers. Daartoe wordt SUMO beschreven als een potentiële biomarker voor kankeragressiviteit in **Hoofdstuk 2**. Patiënten data laat zien dat er een correlatie is tussen agressiviteit van chondrosarcoma, een kraakbeen tumor, en verhoogde aanwezigheid van SUMO-eiwitten.

Kennis over de rol van SUMO in de voortgang van de celcyclus wordt verdiept in **Hoofdstuk 3**. Zoals beschreven delen kankercellen oncontroleerbaar. Door de rol

van SUMO in het delen van cellen te onderzoeken, kan inzicht verkregen worden in de zwakke plekken van een kankercel die gereguleerd worden door SUMO. Hier focussen we specifiek op de rol van SUMOylering van het anaphase promoting complex/cyclosome (APC/C). Deze E3-ligase controleert de scheiding van zuster chromosomen en het einde van mitose via de ubiquitinatie en vervolgens afbraak van cyclines en andere regulatoire eiwitten. In **Hoofdstuk 3** wordt beschreven dat SUMOylatie van het APC/C invloed heeft op de affiniteit van de binding van het mitotic checkpoint complex (MCC) welke fungeert als een remmer van het APC/C en zo invloed uitoefent op de voortgang van mitose.

Het potentieel van SUMO E1-remming wordt verder benut door deze te combineren met de hypomethylerende drug 5-Aza-2'-deoxycytidine. Deze combinatie leidt tot een verhoogde toxische werkzaamheid op kankercellen in **Hoofdstuk 4**. Het resistentie mechanisme van de kankercel om zich te beschermen tegen 5-Aza-2'-deoxycytidine gebruikt het eiwit SUMO; zodra we SUMOylering remmen is dit resistentie mechanisme geblokkeerd. Hierdoor ontstaat er een synergistische werking van SUMO E1-remmer TAK981 en hypomethylerend medicijn 5-Aza-2'-deoxycytidine.

In **Hoofdstuk 5** wordt een aangepaste toepassing van SUMO E1-remmer TAK981 in combinatie met hypomethylerende medicijn 5-Aza-2'-deoxycytidine om TCR T-celtherapie te verbeteren beschreven. Hier vergroten we ook ons begrip van het immuno-modulerende potentieel van SUMOylatie remming alleen en van de combinatie therapie. De immuno-modulerende werking van SUMO-remming en hypomethylatie vergroot TCR T-cell therapie activiteit en persistentie.

Dit proefschrift en andere publicaties leveren bewijs voor de implementatie van SUMOylatie-remming als een nieuwe kankertherapie. De toekomst zal ons leren hoe deze therapie verder ontwikkeld en geïmplementeerd gaat worden. We zullen mogelijk verrast zijn door de grote mogelijkheden naast de toepassing voor kankertherapieën.