



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Acquired resistance in pancreatic cancer: characterization and exploration of actionable targets of a multifactorial disease

Bergonzini, C.

Citation

Bergonzini, C. (2026, January 27). *Acquired resistance in pancreatic cancer: characterization and exploration of actionable targets of a multifactorial disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4289790>

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/1887/4289790>

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

Appendix

Nederlandse samenvatting

Curriculum vitae

List of publications

Nederlandse samenvatting

Alvleesklierkanker is een van de kankers met de hoogste sterftecijfers. Het wordt vaak in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd en de enige potentieel curatieve optie is chirurgie. Voor niet-operabele patiënten wordt chemotherapie voorgesteld, maar vaak treedt chemoresistentie op tijdens de behandeling, waardoor deze niet meer effectief is. Er zijn aanwijzingen dat de stijve desmoplastische tumor micro-omgeving (TME) een rol speelt bij de chemoresistentie, maar inzichten in dit aspect zijn beperkt. Daarom is het doel van dit proefschrift om de mechanismen van chemoresistentie en de mechanobiologie van resistente alvleesklierkanker cellen beter te karakteriseren.

Hoofdstuk 1 introduceert pancreasductaal adenocarcinoom (PDAC), vaak aangeduid als alvleesklierkanker, de meest voorkomende genetische veranderingen en de huidige therapeutische opties. De twee meest voorkomende chemotherapie-regimes zijn FOLFIRINOX (een combinatie van 5-FU, folinezuur, oxaliplatin, irinotecan, leucovorin) en gemcitabine gecombineerd met nanopartikel albumine-gebonden paclitaxel (nab-paclitaxel). **Hoofdstuk 2 en 3** onderzoeken de mechanismen die paclitaxelresistentie veroorzaken in meerdere resistente PDAC-cellijnen, die zijn ontstaan door incrementele blootstelling aan steeds hogere concentraties van het medicijn. In lijn met eerdere bevindingen in andere kankertypen vinden we een opregulatie van de ABC-transporter ABCB1 in al de bestudeerde resistente PDAC-modellen. Dit transmembraaneiwit is verantwoordelijk voor het verwijderen van paclitaxel uit het celcytoplasma, waardoor de cytotoxische effecten worden voorkomen. Het eerste deel van de thesis, gericht op moleculaire mechanismen/drugspecifieke resistentie, wordt afgesloten met **Hoofdstuk 4**. Hierin wordt onderdrukking van dCK-activiteit gedetecteerd in meerdere gemcitabine-resistente PDAC-modellen. Er wordt echter geen gemeenschappelijke transcriptionele aanpassing gevonden die dit kan verklaren. Dit suggereert dat er meerdere transcriptionele strategieën zijn om langs deze route te ontsnappen aan het werkingsmechanisme van gemcitabine.

Na het karakteriseren van de mechanismen van chemoresistentie in meerdere modellen, hebben we ons gericht op de interactie van resistente cellen met de TME. Integrines behoren tot de belangrijkste adhesie receptoren die interactie van cellen met de TME mediëren en hun expressie is vaak ontregeld bij kanker. Daarom wordt in **hoofdstuk 5** het potentieel van integrines als therapeutische doelen en

biomarkers onderzocht, waarbij wordt geleerd van mislukte eerdere benaderingen en een overzicht wordt gegeven van mogelijke nieuwe strategieën. Binnen de integrine familie is integrine subunit alfa 2 (ITGA2) eerder in verband gebracht met agressiviteit, invasie en een slechte prognose bij solide tumoren, en is een rol als prognostische marker geïdentificeerd in PDAC. We onderzoeken de rol ervan in chemoresistentie in **Hoofdstuk 6**. Door de expressie ervan te meten in weefsels van PDAC patiënten die met gemcitabine werden behandeld, vinden we dat hoge ITGA2-expressie correleert met een slechte overleving. Bovendien tonen we aan dat PDAC-cellen gekweekt op substraten met hogere stijfheid hun expressie van ITGA2 verhogen, wat de rol van ITGA2 als mechanosensor benadrukt. Ten slotte tonen we aan dat het blokkeren van ITGA2 een strategie zou kunnen bieden om gemcitabine-resistentie te overwinnen bij PDAC cellen met ITGA2-overexpressie.

In **hoofdstuk 7** wordt een overzicht gegeven van de samenstelling van de TME en de moleculaire en fysieke factoren die bijdragen aan uitzaaiing van kanker. Verschillende strategieën die door tumorcellen worden gebruikt om te migreren en uit te zaaien worden beschreven. Cellulaire plasticiteit is naar voren gekomen als een belangrijke eigenschap om zich aan te passen aan de heterogene omgeving rond de primaire tumor en die wordt aangetroffen op de plaats van uitzaaiing. Zulke plasticiteit wordt waargenomen in **hoofdstuk 8**, waarin chemoresistente PDAC-cellen veranderde mechanische eigenschappen vertonen, zoals het vermogen om hogere tractiekrachten uit te oefenen en een verhoogde migratie capaciteit. Interessant is dat deze veranderingen onafhankelijk blijken van het type resistentiemechanisme, wat wijst op het belang van het gebruik van meerdere modellen om een dergelijk complex fenomeen te bestuderen.

Ten slotte biedt **hoofdstuk 9** een algemene discussie over de resultaten en beperkingen van deze thesis en verkent het toekomstige perspectieven om alternatieve strategieën te vinden om chemoresistentie bij alvleesklierkanker te overwinnen.

