



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Blueprints of disease: precision platforms for modelling breast cancer

Lutz, C.

Citation

Lutz, C. (2026, March 10). *Blueprints of disease: precision platforms for modelling breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4296062>

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/1887/4296062>

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

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Preklinische modellen zijn nuttige en noodzakelijke middelen in kankeronderzoek. Ze ondersteunen ons in het begrijpen van tumorbiologie, het testen van therapeutische strategieën, en het vertalen van nieuwe ontdekkingen naar de kliniek. Gedurende de laatste paar decennia hebben verschillende borstkankermodellen zoals tumorcellijnen en tumoroiden, xenotransplantatie-modellen, genetisch gemodificeerde muismodellen en (vooral carcinogeen geïnduceerde) ratmodellen, bijgedragen aan onze kennis van borstkankerinitiatie, progressie en behandelrespons. Hoewel elk van deze modellen ons unieke inzichten heeft gegeven, weet geen enkel systeem de volledige complexiteit van de humane ziekte te vangen, waarin hormoonsignaling, tumorheterogeniteit, immuunreacties en evolutionaire processen bijdragen aan het klinisch gedrag van de ziekte. Naarmate het onderzoeksveld vooruitgang boekt, groeit de vraag naar modellen die zowel biologisch accuraat als experimenteel bruikbaar zijn. Dit gaat gepaard met steeds strengere eisen voor hoe goed experimentele modellen fenotypes reflecteren die relevant zijn voor patiënten en hoe goed ze ons kunnen informeren voor therapeutische innovatie. Binnen dit groeiende landschap vormen luminale borstkankers een buitengewone uitdaging omdat hiervoor weinig goede preklinische modellen beschikbaar zijn, terwijl ze de meerderheid van alle borstkankergevallen vormen.

Hoofdstuk 2 legt de conceptuele basis voor dit proefschrift door de moleculaire en klinische complexiteit van luminale borstkanker in kaart te brengen. Het benadrukt het onderscheid tussen luminale A- en B-tumoren, het contrast met hormoon-onafhankelijke borstkanker, hun onderscheidende mutatie-spectrum en proliferatieve kenmerken, en de klinische uitdaging van variabele respons op endocriene therapie en late recidief. Dit hoofdstuk beschrijft daarnaast alle beschikbare modelsystemen voor luminale borstkanker en belicht hun sterke en zwakke punten en ook de nieuwste ontwikkelingen in het vakgebied. Het stelt ook de dringende behoefte vast aan modelplatforms die endocriene biologie en genotype-fenotype relaties adequaat recapituleren om translationeel onderzoek te ondersteunen.

Hoofdstuk 3 introduceert waarom ratten mogelijk geschikter zijn dan muizen voor het modelleren van luminale borstkanker. De borstklierarchitectuur, hormoonfysiologie en borstkankerbiologie van ratten lijkt sterk op dat van de mens. Alle ratmodellen die zijn ontwikkeld voor luminale borstkanker

worden grondig besproken en geclassificeerd met respectieve voordelen, beperkingen en toepassingen. Het inzetten van de rat als preklinische modelorganisme voor lumbinale borstkanker drager maakt de weg vrij voor de ontwikkeling van innovatieve platformen.

Hoofdstuk 4 presenteert het SMART (somatisch-gemodificeerde autochtone rattentumor) modelplatform, een hoeksteen van dit proefschrift. Door verschillende (combinaties van) oncogenen zoals PIK3CA^{H1047R}, MYC, en CCND1 direct te introduceren in borstklieren van immunocompetente ratten, weerspiegelen de SMART-modellen nauwkeurig de initiatie en evolutie van lumbinale borsttumoren. Dit systeem maakt het mogelijk om systematisch te onderzoeken hoe individuele of gecombineerde mutaties de tumorinitiatie, hormoonafhankelijkheid, tumor-immuun interacties en therapierespons beïnvloeden. SMART toont met name aan dat genotype-specifieke fenotypes kunnen worden vastgelegd en direct kunnen worden gekoppeld met humane datasets, wat haar translationele relevantie onderstreept.

Hoofdstuk 5 bouwt voort op de in hoofdstuk 4 beschreven somatische modelleringsstrategie door integratie van zogeheten ‘base editing’ technologie voor precisie-genbewerking. Deze technologie maakt het mogelijk om klinisch relevante puntmutaties in vivo te introduceren met hoge efficiëntie, lage toxiciteit en behoud van weefselcontext. Op die manier kan worden onderzocht wat de in vivo effecten van specifieke genetische varianten zijn op het ontstaan of de progressie van borstkanker. Kortom, dit hoofdstuk breidt somatische modellering uit naar het introduceren van genetische varianten op nucleotideniveau en biedt op die manier mogelijkheden voor het genereren van nieuwe generaties nauwkeurige, mutatie-specifieke borstkankermodellen.

Hoofdstuk 6 complementeert de somatische methodes met een grootschalige fenotypische en transcriptomische karakterisering van orthotopische cellijn-afgeleide xenograft (CDX) modellen. Door het samenstellen en karakteriseren van een uitgebreid panel van CDX-modellen die alle borstkanker subtypes omvatten, biedt dit werk unieke inzichten in geconserveerde transcriptionele programma’s die groeipatronen en agressiviteit van borstkanker aansturen. TGF- β signalering komt in het bijzonder naar boven als centraal programma dat borstkanker morfologie linkt aan agressiviteit, een inzicht dat zonder systematische en grootschalige analyses niet gevonden was.

Hoofdstuk 7 bevat een algemene discussie over het in de voorgaande hoofdstukken beschreven onderzoek, culminerend in een platform-gebaseerde modelleringsfilosofie. In plaats van onderzoek met een beperkt aantal modellen met geringe toepasbaarheid pleit dit proefschrift voor een modulaire aanpak met een verscheidenheid van modelsystemen waar somatische (rat) modellen, base editing-modellen en CDX-modellen elk complementaire rollen spelen. Tezamen bieden deze modelsystemen mogelijkheden voor mechanistische en translationele studies met een diepgang en kracht die geen enkel systeem op zichzelf kan bereiken.

Samengevat presenteert dit proefschrift belangrijke vooruitgang in het modelleren van borstkanker op meerdere fronten: *(i)* het laat zien dat ratten beter geschikt zijn dan muizen voor het modelleren en bestuderen van ER-positieve borstkanker, *(ii)* het beschrijft het SMART platform voor somatische modellering van autochtone tumoren in ratten en in vivo base editing voor precisie-genbewerking in muizen, en *(iii)* het laat zien dat grootschalige karakterisering van CDX-modellen mogelijkheden biedt om nieuwe biologische processen bloot te leggen. Door deze platforms te ontwikkelen en met elkaar te verbinden worden beperkingen van traditionele modellen overwonnen en ontstaat een blauwdruk voor translationeel onderzoek met een betere voorspellende waarde. Vooruitkijkend biedt de convergentie van somatische engineering, precisie-genbewerking en meerdere modelsystemen niet alleen nieuwe mogelijkheden voor het verfijnen van ons inzicht in luminale borstkanker, maar ook voor het ontwikkelen van gepersonaliseerde therapeutische strategieën voor patiënten.