



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Discovering biomarkers and druggable targets in uveal melanoma

Wierenga, A.P.A.

### Citation

Wierenga, A. P. A. (2026, June 24). *Discovering biomarkers and druggable targets in uveal melanoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4306948>

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/1887/4306948>

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

## Nederlandse samenvatting

Het onderzoek en de daaruit voortvloeiende artikelen in dit proefschrift zijn onderdeel van het consortium “UM CURE”. Dit valt onder Horizon 2020, een breed onderzoeks- en innovatieprogramma dat wordt georganiseerd vanuit de Europese Unie om de gezondheid van de Europese burgers te bevorderen. Om onderzoek te kunnen doen bij zeldzame aandoeningen, is internationale samenwerking essentieel en UM CURE was een samenwerking tussen onderzoekers in Nederland, Frankrijk, Groot-Brittannië, Italië, Polen, Portugal en Zweden.

Dit proefschrift beschrijft meerdere onderzoeksprojecten op het gebied van onderzoek naar Uveaal melanoom.

Het Uveaal melanoom (UM) is een kwaadaardige tumor die ontstaat uit pigmentcellen (melanocyten) in het oog; in de iris, het corpus ciliare of de choroidea. De primaire tumor in het oog is redelijk goed te behandelen, maar een groot deel van de patiënten ontwikkelt op termijn uitzaaiingen, meestal in de lever. Zodra er uitzaaiingen zijn, zijn de behandelopties beperkt en is genezing zeldzaam. Daarom is het essentieel om hoog-risicopatiënten vroeg te identificeren en nieuwe aangrijpingspunten voor een vroege behandeling te vinden om de kans op uitzaaiingen te verkleinen of uitzaaiingen eerder en effectiever te behandelen.

Er zijn duidelijke tumorkenmerken die aangeven of een UM gevaarlijk is of niet: tumoreigenschappen welke zeer ongunstig zijn voor de prognose van een patiënt zijn het verlies van chromosoom 3, een extra kopie van chromosoom 8q en verlies van het BAP1 eiwit in de tumor. Hiervoor moet vaak een biopsie van de tumor worden genomen. Verder weten we vaak nog niet waarom een bepaalde marker een verhoogd risico geeft op uitzaaiingen en willen we weten wat er precies aan de hand is om tot behandeling te komen.

Dit proefschrift focust op de huidige stand van zaken van het UM, op het ontdekken van prognostische biomarkers en op het aanwijzen van potentiële therapiedoelen. Een belangrijk uitgangspunt is dat een tumorbiopsie in het oog niet altijd wenselijk of veilig is. Daarom is onderzocht in hoeverre intra-oculaire vloeistof als *liquid biopsy* kan dienen om informatie te krijgen over tumorbiologie, immuunremming, ontsteking en angiogenese.

Hoofdstuk 2 beschrijft een analyse van enucleaties voor UM gedurende vijf decennia in één centrum. In de meest recente jaren bleken patiënten gemiddeld ouder bij enucleatie, tumoren vertoonden vaker betrokkenheid van het corpus ciliare (risico factor) en werden vaker in een hogere TNM/AJCC-klasse ingedeeld. Ondanks de verbeteringen in de gezondheidszorg werd geen duidelijke verandering van de overleving over tijd gevonden. Dit onderstreept dat het doorbreken van de UM-sterfte vooral zal afhangen van de ontwikkeling van echt nieuwe behandelingen.

We weten dat bij patiënten met een huidmelanoom immuuntherapie met “immune checkpoint inhibitors” heel effectief kan zijn. Bij UM is dit helaas veel minder effectief. In hoofdstuk 3 is onderzocht of het aangrijpingspunt PD-L1 in UM-patiënten aanwezig is in intraoculaire vloeistof. In kamerwater van 84 UM-patiënten was een hogere PD-L1-expressie geassocieerd met grotere tumoren en corpus ciliare betrokkenheid. Hoge PD-L1-waarden hingen bovendien vaker samen met ongunstige genetische kenmerken en met een slechtere overleving. Dit wijst erop dat immuunremmende mechanismen bij hoogrisico-UM prominent aanwezig kunnen zijn. Men zou dan verwachten dat blokkade van PD-L1 zou zorgen voor een betere immuunreactie tegen de metastasen, maar dat is niet zo.

In hoofdstuk 4 wordt een brede eiwitanalyse van kamerwater beschreven. Met het testen van kamerwater konden de ogen van UM-patiënten in drie groepen worden ingedeeld: een groep met weinig meetbare eiwitten, een intermediaire groep en een groep met hoge expressie van veel (met name ontstekings-/immuun) biomarkers. De groep met het hoogste ontstekingsprofiel had de ongunstigste prognose. Deze bevindingen ondersteunen het concept dat UM met ongunstige genetica vaak samengaat met een uitgesproken ontstekings- en immuunfenotype, en dat eiwitprofielen in kamerwater de prognose kunnen weerspiegelen en mogelijke therapiedoelen kunnen aanwijzen.

Onderdeel van het prognostisch ongunstige ontstekingsfenotype vormt een hoge HLA expressie op de tumorcellen in het oog. Om de HLA expressie van een tumor te kunnen bepalen is tumorweefsel nodig. In het geval van een oog-sparende operatie is een tumorbiopsie ingrijpend en niet altijd wenselijk. Zodoende hebben we onderzocht of het kamerwater van een UM oog gebruikt kan worden om te testen of er oplosbaar HLA (sHLA) aanwezig is. In hoofdstuk 5 is beschreven dat in 19 van 108 onderzochte kamerwatermonsters sHLA aantoonbaar was. De aanwezigheid van sHLA hing samen met meerdere ongunstige tumorkenmerken, waaronder grotere tumoren, corpus ciliare betrokkenheid, hogere AJCC-stadia, vaker monosomie 3 en winst van 8q, en vaker verlies van BAP1-eiwitexpressie. Ook hing sHLA samen met een hogere kans op uitzaaiingen en slechtere overleving. sHLA in kamerwater is daarmee een kandidaat-

prognostische marker en past bij een tumoromgeving waarin immuunprocessen en tumorgedrag sterk met elkaar verweven zijn.

Omdat angiogenese een belangrijke rol speelt bij UM-progressie en metastasering, wordt in hoofdstuk 6 gekeken naar angiopoietines. Bij behandelingen van bv macula degeneratie worden medicijnen tegen angiopoietine ingezet. In zowel tumorweefsel als kamerwater bleek met name Angiopoietin-2 (ANG-2) verhoogd bij hoogrisico-UM, terwijl Angiopoietin-1 dit verband niet liet zien. Een hoge ANG-2-expressie correleerde met ongunstige klinische en genetische kenmerken en met slechtere UM-gerelateerde overleving. Dit maakt ANG-2 een interessant, mogelijk behandelbaar aangrijpingspunt voor therapieën gericht op tumorvasculatuur en tumoromgeving.

We weten dat een lichte iriskleur een bekende risicofactor vormt voor het ontwikkelen van een UM. In hoofdstuk 7 beschrijven we voor de Nederlandse UM-patiënten de vergelijking met lokale controles: patiënten bleken zowel vaker groene/hazelkleurige ogen te hebben en ook blauw/grijze ogen kwamen vaker voor, in vergelijking met bruine ogen. Deze resultaten passen bij het idee dat verschillen in melaninesamenstelling en licht-/oxidatieve stress kunnen bijdragen aan UM-gevoeligheid.

Hoewel iriskleur op zichzelf geen sterk en eenduidig effect op de totale overleving liet zien, bleek, zoals beschreven in hoofdstuk 8, wel dat de prognostische impact van belangrijke genetische afwijkingen (verlies van chromosoom 3 en winst van 8q) groter was bij patiënten met een lichte iriskleur dan bij patiënten met een donkere iriskleur. Ook tumorpigmentatie leek relevant: genetische risicofactoren hadden meer invloed op overleving bij lichter gepigmenteerde tumoren dan bij sterk gepigmenteerde tumoren. Dit suggereert dat pigmentatie de betekenis van “standaard” risicofactoren kan beïnvloeden en dat prognostische algoritmen mogelijk niet één-op-één toepasbaar zijn op populaties met een andere genetische en pigmentatie-achtergrond, zoals in andere bevolkingsgroepen.

In hoofdstuk 9 wordt ingegaan op functionele signaalroutes en de rol van immuuncellen. Met “kinase activity profiling” werd aangetoond dat de gemeten tyrosinekinase-activiteit in primaire UM mede bepaald kan worden door tumor-infiltrerende leukocyten. Bloedleukocyten hadden een veel hogere tyrosinekinase-activiteit dan UM-tumorweefsel, wat erop wijst dat immuuncellen substantieel bijdragen aan het gemeten signaal. Dit is belangrijk voor de interpretatie van functionele assays en voor therapieontwikkeling: kinase-inhibitoren kunnen niet alleen tumorcellen, maar ook immuuncellen in de tumoromgeving beïnvloeden.

## **Conclusies en aanbevelingen**

De overleving bij UM in de afgelopen decennia is nauwelijks verbeterd en nieuwe prognostische tools en behandelbare targets blijven dringend nodig. Dit proefschrift laat zien dat kamerwateranalyse als liquid biopsy waardevolle informatie kan geven over het immuunprofiel, ontsteking en angiogenese in UM en kan helpen bij het identificeren van hoogrisicopatiënten en mogelijke therapeutische aangrijpingspunten. PD-L1, brede ontstekingsprofielen, sHLA en ANG-2 komen naar voren als relevante kandidaten voor verdere validatie en therapeutische exploratie.

Vervolgonderzoek zou zich moeten richten op prospectieve validatie (ook bij primair bestraalde ogen), standaardisatie van afname en analyse, en integratie van kamerwatermarkers met bestaande klinische en genetische risicomodellen. Daarnaast vragen de bevindingen rond pigmentatie om verdere studie in diverse populaties, zodat prognostiek en behandelstrategieën beter kunnen worden afgestemd op verschillen in iriskleur, tumorpigment en genetische achtergrond.