



Universiteit
Leiden
The Netherlands

**Conversations in the tumor microenvironmentation:
experimental models of fibroblast driven cancer cell inv**
Mehta; P.P.

Citation

Conversations in the tumor microenvironmentation: experimental models of fibroblast driven cancer cell inv. (2026, September 4). *Conversations in the tumor microenvironmentation: experimental models of fibroblast driven cancer cell inv.* Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4309178>

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/1887/4309178>

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

Nederlandse Samenvatting

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat. Het is bedoeld om de lezer in staat te stellen de kern van het document te begrijpen, zonder de volledige tekst te moeten lezen. Het is een belangrijk hulpmiddel voor het begrijpen van complexe teksten en voor het nemen van beslissingen op basis van de inhoud van het document.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

De Nederlandse Samenvatting is een samenvatting van de Nederlandse tekst van het document. Het is een korte, duidelijke en beknopte versie van de inhoud van het document, die de belangrijkste punten en conclusies samenvat.

Dit proefschrift onderzoekt hoe CAFs tumorinvasie reguleren via gecoördineerde mechanische, biochemische en ruimtelijke mechanismen. Met behulp van 3D in vitro-modellen, time-lapse-beeldvorming en farmacologische verstoringen onthullen de bevindingen verschillende onderling verbonden principes die de paradigma's van stromale controle in de kankerbiologie herdefiniëren.

Hoofdstuk 2 toont aan dat de ruimtelijke nabijheid van CAF en tumor een primaire bepalende factor is voor het begin en de organisatie van invasie. Deze observatie vult in vivo-onderzoeken aan die aantonen dat de stromale architectuur en de fibroblast distributie invasieve niches definiëren [1], [2]. Door CAF en tumorsferoïden op gecontroleerde afstanden samen in te bedden, laten we zien dat CAFs collageen I remodelleren door middel van vezeluitlijning, compactie en spanningspropagatie – consistent met eerdere demonstraties van door fibroblasten gedreven ECM-contractiliteit [3], [4], [29], [30]. Deze afstandsafhankelijke ECM-remodelling vormt anisotrope vezelbanen die de collectieve migratie van kankercellen sturen, wat eerdere mechanobiologische bevindingen over ECM-anisotropie en migratiegeleiding ondersteunt [5], [13], [29]. Belangrijk is dat farmacologische remming van MMP's de collageenaafbraak en de sferoïde-expansie verminderde, maar de CAF-migratie of verspreiding op laag niveau niet teniet deed, wat overeenkomt met recent werk dat onderscheid maakt tussen “mechanische remodelling” en “proteolytische remodelling” [31]. Heterosferoïde modellen bevestigden dat CAF's vergelijkbare ECM-dynamiek genereren, zelfs wanneer de ruimtelijke ordening verschilt, wat de robuustheid van matrixgerichte invasie aantoont.

Hoofdstuk 3 richt zich op methoden om EMT en de dynamische regulatie ervan door TGF- β -signalerings te onderzoeken. EMT wordt nu erkend als een spectrum in plaats van een binaire schakelaar [32]. Met behulp van live-cell imaging schetsen we systematisch moleculaire en cellulaire technieken om TGF- β -geïnduceerde EMT te monitoren in normale en kankercellijnen. Het beschrijft hoe SMAD-activering, veranderingen in de expressie en lokalisatie van epitheliale en mesenchymale markers, veranderingen in celmorfologie en polariteit, dynamische reorganisatie van het actine-cytoskelet en stressvezels, evenals migratieassays kunnen worden beoordeeld. Samen bieden deze methoden een praktische toolbox voor het onderzoeken van EMT-dynamiek en epitheliale plasticiteit in vitro en zijn ze zeer geschikt om heterogene of metastabiele EMT-toestanden te onderzoeken die in recente literatuur worden beschreven [8].

In hoofdstuk vier vonden we dat geconditioneerde media van longfibroblasten de invasie van longadenocarcinoom-sferoïden ondersteunen op een manier die afhankelijk is van TGF- β -receptor signalerings, maar in afwezigheid van detecteerbare TGF- β -ligand. Hoewel dit proefschrift de moleculaire basis van deze activering niet vaststelt, zijn de bevindingen consistent met bredere literatuur die suggereert dat de sterkte van receptor signalerings

kan worden gevormd door de biochemische context van uitgescheiden factoren. Deze resultaten onderstrepen de mogelijkheid dat signalen afkomstig van fibroblasten signaalroutes kunnen versterken, zelfs wanneer liganden niet detecteerbaar zijn, wat een extra laag van stromale invloed op het gedrag van tumorcellen onthult.

Tot slot benadrukt het overzicht van microfluïdische technieken een voortdurende verschuiving naar gemanipuleerde modellen die in staat zijn om ruimtelijke, temporele en mechanische controle uit te oefenen over tumor-stroma-interacties. De bevindingen in de hoofdstukken 2 tot en met 5 ondersteunen samen een geïntegreerd beeld waarin tumorinvasie voortkomt uit de wisselwerking tussen door CAF's aangedreven matrixmechanica, ECM-architectuur, EMT-plasticiteit en niet-canonische vormen van stromale signalering. Dit proefschrift toont aan dat CAF-mechanica, ECM-architectuur, EMT-dynamiek en paracrine signalering functioneren als een geïntegreerd regulerend systeem dat de invasiviteit van tumoren vormgeeft.

