

VU Research Portal

Targeted chemoprevention of head and neck cancer

de Boer, D.V.

2021

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

de Boer, D. V. (2021). *Targeted chemoprevention of head and neck cancer*.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 8

Summary

Nederlandse Samenvatting



NEDERLANDSE SAMENVATTING

Plaveiselcelcarcinomen in het hoofd- halsgebied (HHPCCs) ontstaan in de slijmvliezen van het bovenste deel van de lucht- en voedselweg. HHPCC is een zeer heterogene aandoening hetgeen deels relateert aan verschillen in locatie en etiologie, en deels aan de grote verscheidenheid aan moleculaire veranderingen. De laatste decennia zijn er veel ontwikkelingen gaande in de diagnostiek en behandeling van deze tumoren, maar dat heeft zich vooralsnog niet vertaald in een grote reductie in het aantal patiënten dat een lokaal recidief ontwikkelt, en ook de 5-jaars overleving is nog niet echt toegenomen. Om de prognose van patiënten met de diagnose HHPCC te verbeteren, zullen we nieuwe therapeutische strategieën moeten ontwikkelen. De moleculaire veranderingen zijn door het Cancer Genome Atlas (TCGA) consortium uitgebreid in kaart gebracht, maar heeft geen nieuwe moleculaire aangrijpingspunten opgeleverd. De belangrijkste drivers van HHPCC zijn allemaal tumorsuppressor genen, die niet direct geschikt zijn als aangrijpingspunt voor nieuwe behandelingen. Onder het motto 'voorkomen is beter dan genezen', concentreerden we ons in het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven op de premaligne velden in het slijmvlies van de mond- en keelholte. Deze velden worden gevormd door cellen met een beperkt aantal genetische veranderingen die karakteristiek zijn voor HHPCC. Premaligne velden vertonen nog geen invasief gedrag en zijn te beschouwen als de voorloperafwijking van HHPCC. Deze velden hebben een aantal verschijningsvormen, sommige zijn zichtbaar voor het blote oog, sommige kunnen worden gedetecteerd met behulp van de microscoop en andere kunnen alleen worden gedetecteerd door genetische analyses. Deze voorstadia van HHPCC vormen een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van een tumor, maar ook voor de terugkeer van een tumor na behandeling. Daarmee vormt de diagnostiek en behandeling van deze velden een enorme uitdaging. Doelgerichte preventieve behandeling lijkt het meest geschikt, omdat de premaligne cellen dan geraakt worden op basis van de aanwezige specifieke genetische veranderingen. Op die manier kunnen de normale cellen worden gespaard.

Zoals beschreven in **Hoofdstuk 2** hebben we rechtstreeks uit patiëntmateriaal verschillende celmodellen van dergelijke premaligne velden gemaakt. We verzamelden normaal-ogend slijmvlies rondom de tumor bij patiënten die een operatie ondergingen om de primaire HHPCC te verwijderen. Het verzamelde weefsel werd in kweek gebracht en de prolifererende keratinocyten werden genetisch geanalyseerd om de aanwezigheid van HHPCC-gerelateerde DNA veranderingen aan te tonen. In ongeveer de helft van de premaligne kweken vonden we genetische veranderingen die geassocieerd zijn met de eerste stappen in de tumorontwikkeling, zoals het verlies van een bepaald gebied van chromosoomarm 9p en mutaties in *TP53*. Ook vonden we

mutaties in *NOTCH1* in sommige premaligne celkweken. De nieuwe celmodellen van premaligne velden zijn vervolgens gebruikt om genen te identificeren die essentieel zijn voor deze cellen en de bijbehorende remmers te testen.

Met behulp van RNA-interferentie screens hebben we in **Hoofdstuk 3** genen geïdentificeerd die essentieel bleken voor zowel premaligne cellen als tumorcellen. Dit resulteerde in een aantal veelbelovende kandidaat genen, waarvan Polo-like kinase 1 verder werd onderzocht *in vitro* en *in vivo*. Remmers van dit eiwit veroorzaakten celdood bij zowel de premaligne cellen als bij de tumorcellen, maar in veel mindere mate bij primaire normale cellen. In de **Hoofdstukken 4 en 5** laten we vergelijkbare resultaten zien voor drie andere genen die ook werden geïdentificeerd met dergelijke RNA-interferentie screens. In deze screens was het cellijnen panel verder uitgebreid met meer tumor cellijnen en normale primaire fibroblasten om essentiële hits uit te sluiten. De genen *Wee1*, *RRM1* en *RRM2* kunnen ook beschouwd worden als veelbelovende aangrijpingspunten voor behandeling van voorlopervelden.

In **Hoofdstuk 6** hebben we aangetoond dat ook microRNA mimics geschikt zouden kunnen zijn voor het gericht behandelen van premaligne cellen en tumorcellen. We hebben 2.048 mimics gescreend in een premaligne cellijn, twee tumorcellijnen en normale primaire fibroblasten. Analyse van deze resultaten leverde 31 microRNA mimics op die mogelijk interessant zijn als kandidaat voor verdere validatie-experimenten. Samenvattend beschrijft dit werk verschillende belangrijke stappen in de ontwikkeling van behandelingsopties voor premaligne velden bij HHPCC-patiënten, met name om primaire tumoren en lokaal recidieven te voorkomen. Door het ontwikkelen van premaligne celmodellen, de identificatie van doelwitgenen en door specifieke remmers te testen, zijn verschillende veelbelovende kandidaten gevonden en beschikbaar voor toekomstige stappen in klinische studies met patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van een HHPCC.