

Angiogenesis Inhibition in Glioblastoma

Citation for published version (APA):

Hovinga, K. E. (2020). *Angiogenesis Inhibition in Glioblastoma*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. ProefschriftMaken. <https://doi.org/10.26481/dis.20200207kh>

Document status and date:

Published: 01/01/2020

DOI:

[10.26481/dis.20200207kh](https://doi.org/10.26481/dis.20200207kh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorisatie

Gliomen zijn tumoren die in de hersenen ontstaan en zijn een relatief zeldzame vorm van kanker. In Nederland krijgen ongeveer 1100 volwassen patiënten deze diagnose en bij ongeveer 400 mensen gaat het om de meest kwaadaardige vorm glioblastoom. De prognose voor de kwaadaardige hersentumor glioblastoom blijft, ondanks de technologische en wetenschappelijke vooruitgang in de geneeskunde van de laatste 50 jaar, onveranderd slecht. De meeste patiënten overlijden na ongeveer 15 maanden en de impact die deze ziekte op patiënten en hun familie heeft is zeer groot. Veel van de huidig beschikbare chemotherapeutica hebben geen effect laten zien, ondanks dat in veel andere tumoren deze behandelingen wel effectief zijn gebleken. Dat komt waarschijnlijk doordat het lichaam de hersenen zeer goed beschermt tegen invloeden van buitenaf door de bloed-hersenbarrière wat in dit geval leidt tot minder goed doordringen van de behandeling in de hersenen.

Een van de eerste observaties van wetenschappers die tumoren onderzochten halverwege de vorige eeuw was dat deze een toegenomen vaatgroei hadden. De gedachte die onderzoekers dan ook snel kregen was om deze vaatgroei, die de voeding voor de tumor aanlevert, te remmen. De naam voor deze toegenomen vaatgroei naar tumoren is angiogenese en is een proces dat ook in de embryologie voorkomt als het menselijk lichaam gevormd wordt. Angiogenese remming werd al snel populair als behandeling tegen kanker en de eerste experimenten in muizen waren ook zeer succesvol. Een van de belangrijkste eiwitten in het proces van angiogenese bleek Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) te zijn en remmers van dit eiwit konden tumoren in muizen zeer effectief behandelen. De verwachtingen voor deze behandeling bij patiënten was dan ook hooggespannen en zeker bij patiënten met een glioblastoom omdat dit een zeer vaatrijke tumor is.

Sinds 2004 is de remmer van VEGF, die inmiddels de naam bevacizumab had gekregen, goedgekeurd voor de behandeling van verschillende vormen van kanker. De effectiviteit wisselde helaas sterk en bij de maligne hersentumor glioblastoom werd helaas geen toename in overleving gevonden bij grote gerandomiseerde studies. De patiënten hadden wel baat bij de behandeling omdat het langer duurde voordat de tumor progressie vertoonde en ook bleek dat door deze behandeling minder reactieve zwelling van het hersenweefsel optrad waardoor andere medicijnen om dit proces tegen te gaan minder nodig waren. Ook was de perceptie van veel neuro-oncologen dat sommige patiënten toch langdurig veel baat hadden van behandeling met bevacizumab. Deze observaties hebben ertoe geleid dat het een zeer gangbare behandeling voor patiënten met een glioblastoom in Amerika is, waarbij de tumor na de eerste behandelingen terugkomt.

De laatste jaren is er zeer veel onderzoek gedaan naar het gebrek aan effectiviteit van angiogenese remming en zo erachter te komen hoe deze middelen efficiënter gebruikt kunnen worden. De hoop hierbij is dat in de toekomst patiënten vooraf geselecteerd kunnen worden zodat ze

de hoogste kans hebben om te reageren om de beschikbare angiogenese remmers. Een van de belangrijkste ontdekking is dat het proces van angiogenese aanzienlijk ingewikkelder is dan aanvankelijk werd gedacht. Er zijn veel meer eiwitten bij het proces betrokken dan alleen VEGF en de omgeving van de tumor speelt een grote rol in de resistentie die vaak ontstaat zijn twee van de vele verklaringen die zijn gevonden. Het bleek ook dat de modellen die zijn gebruikt bij de eerdere succesvolle experimenten met VEGF remming geen goede correlatie hadden met tumoren bij patiënten. Desondanks blijft angiogenese een essentieel onderdeel bij het ontstaan van kanker. Als het lukt om hierin effectief te interveniëren zal dit zeker een gunstig effect hebben op de behandeling van de kanker en hersentumoren. De **centrale hypothese van de thesis** is derhalve: angiogenese remming in glioblastoom is een effectieve behandeling.

In **hoofdstuk een** wordt beschreven dat glioblastoom cellen na bestraling meer VEGF gaan uitscheiden. Dit kan duiden op een beschermmechanisme dat deze cellen gebruiken om te overleven en doet vermoeden dat bestaande behandelingen gecombineerd kunnen worden met een angiogenese remmer. In **hoofdstuk twee** wordt beschreven dat tumoren met een bepaald moleculair profiel een slechtere kans hebben om te reageren op de behandeling met een VEGF remmer. Dat is belangrijk voor patiënten omdat dit middel veel bijwerkingen heeft en daarom patiënten met deze specifieke tumoren beter geen VEGF remmer kunnen krijgen. Andere patiënten hebben dan waarschijnlijk meer kans om te reageren.

In **hoofdstuk drie** wordt getoond dat de het proces waardoor bloedvaten worden gevormd in tumoren ingewikkelder is dan aanvankelijk werd gedacht. Het blijkt dat tumor cellen zelf soms eigenschappen hebben die lijken op stamcellen. Deze tumor stamcellen die vaak in de buurt van tumorvaten liggen kunnen dan bijdragen aan het vormen van bloedvaten en worden niet geremd door de meest gebruikte angiogenese remmers. In **hoofdstuk 4** wordt een model beschreven om tumor weefsel te onderzoeken waarin dit proces goed onderzocht kan worden omdat de relatie tussen bloedvaten en tumorcellen zo goed mogelijk in stand wordt gehouden. In **hoofdstuk 5** wordt vervolgens beschreven hoe een remmer van de tumor stamcellen (zogenaamde notch-remmer), de tumorstamcellen in het eerder beschreven model kan remmer en ook de bloedvatgroei remt. Hiermee is dus een potentieel nieuwe angiogenese remmer beschreven die beter zou kunnen werken bij patiënten in de kliniek.

Concluderend wordt in deze thesis zowel klinisch als preklinisch de het proces van angiogenese en de meest gangbare angiogenese remmer bij patiënten met de kwaadaardige hersentumor glioblastoom onderzocht. Daarnaast wordt een alternatieve manier van bloedvatvorming in glioblastoom geponereerd met een nieuw, meer klinisch relevant onderzoek model. Een nieuwe remmer voor angiogenese wordt beschreven die potentieel veel patiënten in de praktijk met deze verschrikkelijke tumor kan helpen. Deze onderzoeken verdiepen en vullen de bestaande kennis over angiogenese bij glioblastoom aan, en gaan hopelijk leiden tot verbetering van de behandeling van deze verschrikkelijke tumor.