

## **René Vogels Reisbeurs: reisverslagen**

Janine M.L. Roodhart

Arts-onderzoeker, Medische Oncologie, UMC Utrecht

Promotor: Prof. Dr. E.E. Voest

Periode            maart-juli 2009

Gast-instituut: Department of Molecular, Developmental and Cell Biology, University of California Los Angeles (UCLA), Verenigde Staten

Supervisor        Prof. Dr. Luisa Iruela-Arispe

### **De rol van progenitor cellen uit het beenmerg in tumor groei en metastasering, het gebruik van een uniek muismodel aan de UCLA**

Na een reis van ruim 12 uur stap ik uit het vliegtuig, ik ben aangekomen in Los Angeles! Een strakblauwe lucht en stralende zon en zo zou het de volgende vier maanden blijven. Voor mijn promotieonderzoek bij de Medische Oncologie in het UMC Utrecht doe ik onderzoek aan de University of California Los Angeles (UCLA) bij de vooraanstaande onderzoeksgroep van prof. Luisa Iruela-Arispe. Deze groep verricht hoogstaand onderzoek op het gebied van angiogenese, zowel in de embryonale ontwikkeling als onder pathologische condities. Angiogenese is noodzakelijk voor tumorgroei en metastase vorming. De ontwikkeling van nieuwe bloedvaten kan zowel ontstaan door sprouting van endotheelcellen uit bestaande vaten als door integratie en differentiatie van endotheel progenitor cellen uit het beenmerg (BMD-EPC) in de nieuw gevormde vasculatuur. Recent is duidelijk geworden dat bepaalde vormen van chemotherapie een acute afgifte van BMD-EPC veroorzaakt. Mijn promotie onderzoek richt zich er onder andere op het effect van de door chemotherapie geïnduceerde afgifte van BMD-EPC op tumorgroei en metastasen vorming te onderzoeken. Het laboratorium van prof. Arispe is voor mij dé plek om buitenlandervaring op te doen door de beschikbaarheid van verschillende unieke muismodellen waarin het proces van angiogenese en de bijdrage van progenitor cellen uit het beenmerg goed te onderzoeken is.

#### **Achtergrond**

De laatste jaren wordt meer en meer duidelijk dat progenitorcellen en stamcellen uit het beenmerg een bijdrage leveren aan tumorgroei en metastasering. Veel aandacht gaat uit naar de BMD-EPC, die naast hun bijdrage aan tumorangiogenese, de zogenoemde 'angiogenic switch' induceren waardoor micro-metastasen uit kunnen groeien tot macro-metastasen. In een ander samenwerkingsverband met de groep van professor Kerbel in Canada hebben wij onlangs in zowel muizen als patiënten aangetoond dat bepaalde soorten conventionele chemotherapie een snelle mobilisering van BMD-EPC vanuit het beenmerg naar de tumor veroorzaken. Dit wordt gereguleerd door diverse cytokines zoals VEGF, G-CSF en SDF-1. Toevoeging van een geneesmiddel gericht tegen VEGFR-2 kan de release van BMD-EPC door het chemotherapeutikum remmen en dit vergroot in muizen het anti-tumor effect van deze chemotherapeutica. In patiënten blijkt dat vele vormen van chemotherapie een systemische 'host response', bestaande uit het vrijkomen van cytokines en progenitorcellen vanuit het beenmerg van de patiënt, kunnen uitlokken. De mate waarin deze afgifte plaatsvindt, blijkt ook te correleren met response op chemotherapie en de duur van de progressie vrije overleving. Dit toont aan dat de afgifte van BMD-EPC mogelijk een belangrijke rol speelt in klinische situaties zoals therapie resistentie of vroegtijdige progressie. Dit legt de basis voor het effectief combineren van conventionele chemotherapie met nieuwe geneesmiddelen gericht tegen endotheel progenitor cellen.

Het is nog onduidelijk wat precies de klinische relevantie is van de release van BMD-EPC na chemotherapie. Het is mogelijk dat de integratie van deze cellen in de tumor vasculatuur de

tumorgroei zou kunnen bevorderen of metastasevorming kan uitlokken. Om de klinische relevantie van de afgifte van BMD-EPC door chemotherapie te onderzoeken is het noodzakelijk om het proces van mobiliseren en 'homen' van deze cellen in de muis te kunnen volgen. Het laboratorium van Luisa Arispe, Universiteit van Californië, Los Angeles, heeft een unieke transgene muizen lijn ontwikkeld met een induceerbare Cre-recombinase selectief in het endotheel. Het gebruik van deze VE-Cadherin-Cre-ER<sup>T2</sup> muizen (Hellstrom et al, Nature 2007) in het laboratorium van Luisa Arispe gaf mij diverse mogelijkheden om specifiek de BMD-EPCs te volgen en te manipuleren. De eerste resultaten van dit onderzoek zijn al veel belovend en geven waardevolle nieuwe inzichten in de bijdrage van het beenmerg aan tumor groei en metastasering. Het werken bij een buitenlandse onderzoeksgroep was een zeer leerzame en inspirerende ervaring en ik zal mijn promotie onderzoek nu verder voortzetten in het laboratorium van de Medische Oncologie in het UMC Utrecht.