

Missie

“Zebrovissen gebruiken als 'avatars' voor patiënten. Humane kankers geïmplantend in zebrafish embryo's gedragen zich op dezelfde manier als kanker bij de mens en zijn daarom ideaal om meerdere behandelingsopties tegelijkertijd te testen, waardoor we binnen een korte tijd de meest optimale therapieën kunnen adviseren voor elke individuele patiënt.”

Promotors

Prof. dr. ir Kathleen Claes

Prof. dr. Koen Van de Vijver

Prof. dr. Hannelore Denys

Members of the examination committee

Prof. Dr. Kathleen De Preter (chair)
Department of Biomolecular Medicine
Ghent University, Belgium

Prof. Dr. Rita Fior
Cancer Development and Innate Immune
Evasion, Champalimaud Centre for the Unknown
Champalimaud Foundation, Portugal

Prof. Dr. Roy Kruitwagen
Department Obstetrics and Gynecology
Maastricht University Medical Center, Nederland

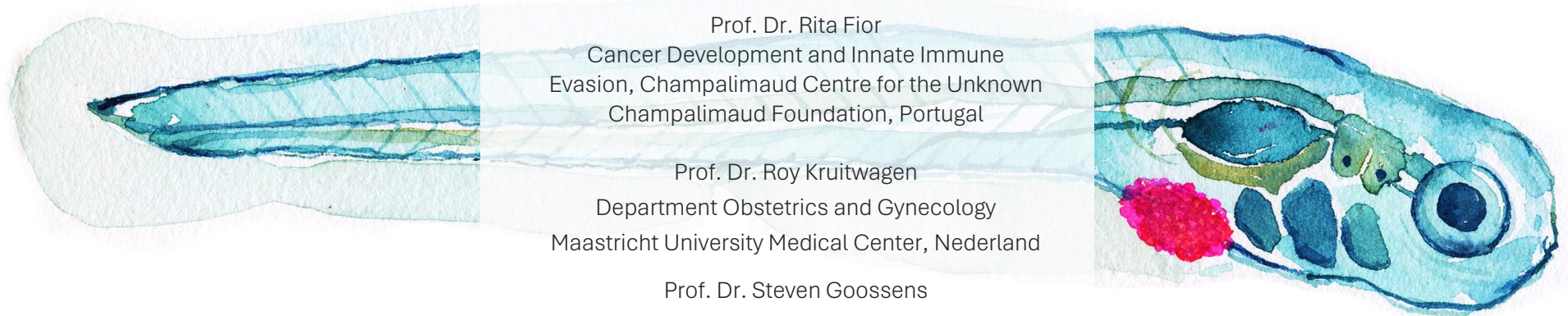
Prof. Dr. Steven Goossens
Department of Diagnostic sciences
Ghent University, Belgium

Prof. Dr. Anne Vral
Department of Human Structure and Repair
Ghent University, Belgium

Dr. MD. Rawand Salihi
Department of Obstetrics and Gynecology
Ghent University Hostal, Belgium

Dr. Siebe Loontjens
Department of Biomolecular Medicine
Ghent University, Belgium

FISHING FOR PERSONALIZED OVARIAN CANCER THERAPY



FACULTEIT GENEESKUNDE EN
GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

fwo



FAMILIE
ALGOET



CENTRUM MEDISCHE
GENETICA GENT

CRIG

Charlotte Fieuwis

Public defense to obtain the degree
of “Doctor in Health Sciences”

July 4th, 2024

Samenvatting

De doelstelling van dit doctoraat richt zich op het verbeteren van gepersonaliseerde therapie voor patiënten met eierstokkanker. Dit proberen we te doen door gebruik te maken van twee veelbelovende concepten: moleculaire precisiegeneeskunde (paper 1) en functionele precisiegeneeskunde (paper 2).

In het domein van de moleculaire precisiegeneeskunde onderzoeken we het DNA van eierstok tumoren. Door gebruik te maken van deze moleculaire informatie, kunnen we specifieke genetische mutaties of veranderingen aantonen die aanleiding geven tot gerichte behandelingen die zijn afgestemd op individuele patiënten. Door patiënten te matchen met behandelingen die naar verwachting het meest effectief zijn, hopen we op betere en langere genezing in vergelijking met de veelgebruikte chemotherapie. Hoewel moleculaire precisiegeneeskunde veel informatie oplevert, vertelt deze informatie niet alles over de situatie en de cellen rondom de tumor.

Daarom gaan we ook functionele precisiegeneeskunde toepassen voor eierstok tumoren via zebrafish avatars. Om dit model uit te testen hebben we zebrafish avatars gemaakt afkomstig van een zeldzamer subtype, namelijk laaggradige sereuze eierstokkanker, waarvoor de therapie mogelijkheden momenteel beperkt zijn. We maakten gebruik van een cellijn die eerder was gegenereerd via een muis xenograft. Deze cellijn werd geïnjecteerd in zebrafish embryo's. Hierdoor creëren we vele "zebrafish avatars", die we kunnen gebruiken als afgeleide van de patiënt om verschillende therapieën op te testen. We waren in staat om 84 zebrafish avatars te genereren. Hierop hebben we verschillende therapieën uitgetest. We maakten een selectie van therapieën op basis van moleculaire informatie in de tumor, namelijk een mutatie in het *KRAS* gen, waartegen gerichte therapieën beschikbaar zijn.

De respons van de tumor na een behandeling van 4 dagen, wijst erop dat de gerichte therapieën het beter doen dan de controle. Bovendien bleek het effect van de combinatie van twee gerichte therapieën nog sterker dan de therapieën apart.

In conclusie, door moleculaire analyses te integreren met functionele testen, dragen deze twee complementaire benaderingen bij tot een optimale werkwijze om gepersonaliseerde behandelingen van eierstokkanker te selecteren.

De volgende stap is om stukjes tumoren van ovariumkanker patiënten te injecteren in zebrafish embryo's en te observeren hoe tumoren afkomstig van de patiënten reageren op verschillende therapieën. Op manier kunnen we nieuwe inzichten ontdekken over de werkzaamheid van die behandelingen.

Publicaties in het doctoraat

Fieuws et al. Identification of potentially actionable genetic variants in epithelial ovarian cancer: A retrospective cohort study. NPJ Precision Oncology, 2024.

Fieuws et al. Zebrafish avatars: towards functional precision medicine in low-grade serous ovarian cancer. Cancers, 2024

Publicaties niet opgenomen in het doctoraat

J. Vierstraete, et al., "Atm deficient zebrafish model reveals conservation of the tumour suppressor function and a role in fertility," Genes and disease, 2023.

E. De Vlieghere, et al., "A preclinical platform for assessing long-term drug efficacy exploiting mechanically tunable scaffolds colonized by a three-dimensional tumor microenvironment," Biomaterial Research, 2023.

J. Vierstraete, et al. "Zebrafish as an in vivo screening tool to establish PARP inhibitor efficacy," DNA REPAIR, 2021.

Dankjewel

Ik wil graag iedereen bedanken die aanwezig was en me heeft gesteund tijdens mijn doctoraat.

Allereerst een grote dank aan mijn promotoren Kathleen, Koen en Hannelore. Jullie begeleiding, geduld en waardevolle feedback hebben me doorheen dit onderzoeksproject geholpen. Zonder jullie zou dit proefschrift nooit zo ver gekomen zijn.

Aan mijn collega's: bedankt voor de fijne samenwerking, de inspirerende gesprekken tijdens de lunch en de gezelligheid na de werkuren. Jullie hebben dit proces zoveel leuker gemaakt.

Een speciaal dankwoord voor mijn familie en vrienden. Jullie onvoorwaardelijke steun, geduld en aanmoediging hebben me door de moeilijke momenten geholpen. Dankzij jullie geloof in mij kon ik blijven doorgaan, zelfs als het zwaar werd.

En natuurlijk ook dank aan de jury voor jullie geïnvesteerde tijd, nuttige vragen en opmerkingen. Jullie feedback heeft me geholpen om mijn werk te verbeteren en nieuwe ideeën te ontwikkelen.

Nogmaals, hartelijk dank aan iedereen die op welke manier dan ook heeft bijgedragen aan mijn doctoraat. Jullie steun betekent de wereld voor mij.

Curriculum vitae

2018 - 2024

Doctoral fellow Lab for Cancer Predisposition and Precision Oncology (Lab Claes)

2017 - 2018

Lab Technician, Genomics department
Bayer Cropscience

2015 - 2017

Master of Biochemical Engineering Technology
KU Leuven

2012 - 2015

Bachelor in Biomedical Laboratory Technology, PBT
Odisee Ghent