



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Mechanisms underlying the resistance of human papillomavirus-infected or -transformed cells to Th1 immunity**

Ma, W.

### **Citation**

Ma, W. (2018, December 18). *Mechanisms underlying the resistance of human papillomavirus-infected or -transformed cells to Th1 immunity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/67420>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/67420>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/67420>

**Author:** Ma, W.

**Title:** Mechanisms underlying the resistance of human papillomavirus-infected or -transformed cells to Th1 immunity

**Issue Date:** 2018-12-18

## SAMENVATTING

Een sterke type 1 T-cel reactie is nodig om hoog-risico humaan papillomavirus (hrHPV)-geïnfecteerde of -getransformeerde keratinocyten te klaren. Echter hrHPV is in staat om de aanval van het afweersysteem te weerstaan. De type 1 cytokinen IFN $\gamma$  en TNF $\alpha$ , die geproduceerd worden door de T-cellen, induceren geprogrammeerde celdood middels necrose (necroptose). Een mechanisme waardoor de afweerreactie tegen virussen en kanker versterkt kan worden. In onze studies vonden we dat hrHPV de door IFN $\gamma$ - en TNF $\alpha$ -geïnduceerde necroptose reduceerde door in de geïnfecteerde cellen de expressie van het sleuteleiwit RIPK3 te verminderen d.m.v. methylering van histonen. Het gebruik van de methyltransferaseremmer DZNep herstelde de expressie van RIPK3 en verhoogde de IFN $\gamma$  en TNF $\alpha$  geïnduceerde necroptose in de geïnfecteerde cellen. Daarnaast remmen de type 1 cytokinen IFN $\gamma$  en TNF $\alpha$  ook de groei van geïnfecteerde keratinocyten waardoor er minder virus geproduceerd kan worden. Echter hrHPV was ook in staat om dit proces te ondermijnen door de expressie van IFITM1 te verminderen. Er werden dus twee mechanismen geïdentificeerd die kunnen verklaren waarom hrHPV in staat is om langdurig in een gezond individu aanwezig te zijn.

We hebben ook bestudeerd hoe hrHPV-veroorzaakte kanker het afweersysteem kan weerstaan. Onze studies toonde aan dat in ongeveer 65% van de door hrHPV-veroorzaakte hoofd-hals kankers HPV-specifieke type 1 T-cellen werden aangetroffen. De aanwezigheid van deze cellen correleerde sterk met een verbeterde overleving van de patiënten na hun behandeling. Echter zonder behandeling en ondanks de aanwezigheid van de HPV-specifieke T-cellen, groeide de tumor gewoon door. Dit duidt erop dat ook in de hrHPV-geïnduceerde tumoren ontsnappingsmechanismen aanwezig zijn. Wij vonden ook in hrHPV-positieve tumoren dat het eiwit RIPK3 afwezig was en dat deze cellen niet gevoelig waren voor IFN $\gamma$ - en TNF $\alpha$ -geïnduceerde necroptose. Echter, door deze tumor cellen niet alleen te behandelen met de twee cytokinen maar ook met het

chemotherapeuticum cisplatinum, konden de tumorcellen toch gedood worden.

Daarnaast vonden we dat er mogelijk ook nog een ander ontsnappingsmechanisme een rol kan spelen in hoofd-hals kanker. Behandeling van verschillende hoofd-hals kanker cellijnen met een combinatie van de twee type 1 cytokinen en het in de kliniek gebruikte antilichaam cetuximab, een EGFR remmer, resulteerde in de verhoogde genexpressie van verschillende cytokinen, waaronder CXCL9, CXCL10 and CCL5. De productie van deze cytokinen kan het rekruteren van witte bloedcellen, zoals de T-cellen, naar de tumor versterken. Dit toonde aan dat de constitutieve EGFR signalering in de tumorcellen lokale ontsteking remt. Verder onderzoek liet zien dat de twee moleculen JNK en MEK1, die door EGFR geactiveerd kunnen worden, een belangrijke rol spelen in de remming van de IFN $\gamma$  en TNF $\alpha$ - geïnduceerde productie van CCL5, CXCL9 en CXCL10. Verder onthulde onze studie ook dat het signaalmolecuul c-RAF belangrijk was voor de IFN $\gamma$  en TNF $\alpha$ - gestimuleerde productie van CCL5, CXCL9 en CXCL10 in de hoofd-hals kankercellen.