



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Therapeutic targeting of immune escaped cancers

Marijt, K.A.

Citation

Marijt, K. A. (2020, February 18). *Therapeutic targeting of immune escaped cancers*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/85450>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/85450>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/85450> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Marijt, K.A.

Title: Therapeutic targeting of immune escaped cancers

Issue Date: 2020-02-18

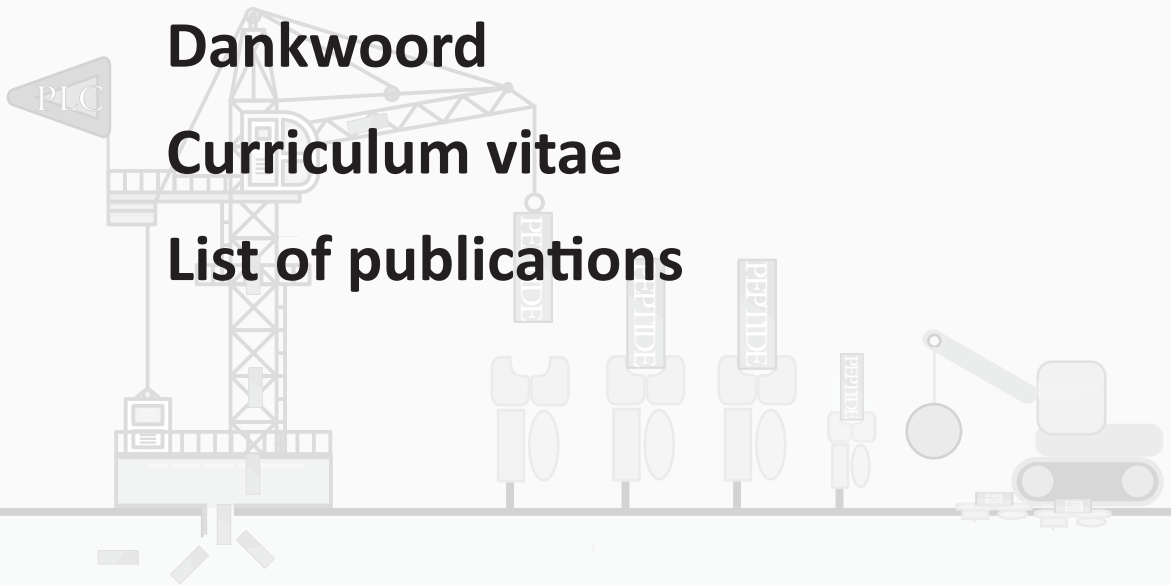
Chapter &

Nederlandse samenvatting

Dankwoord

Curriculum vitae

List of publications



Nederlandse samenvatting

De taak van het immuunsysteem is om binnenkomende micro-organismen die ons ziek maken, zoals bacteriën, virussen, en wormen, onschadelijk te maken. Het immuunsysteem grijpt in op de verschillen die bestaan tussen de eiwitten van het eigen lichaam en de ziekte verwekkers, om zo lichaamsvreemde binnendringers aan te vallen. Deze verdedigingslinie heeft ook een rol in kanker. Een elegant systeem, waarbij deze 'vreemde' stukjes eiwit, ook wel antigenen genoemd, worden gepresenteerd door cellen in MHC klasse I moleculen, en daarbij ervoor zorgt dat het immuunsysteem kan controleren of dit gaat om een gezonde cel, een of een kankercel. De belangrijke afweercellen die deze kankercellen kunnen vernietigen worden CD8 T cellen genoemd. Wanneer een CD8 T cel een kankercel herkent produceert deze allerlei stoffen met als doel de afweerreactie te versterken en de lichaamsvreemde cel te doden. Via verschillende mechanismen kunnen kanker cellen veranderen en daardoor ontsnappen aan het afweersysteem. Vervolgens wordt de kankercel minder of niet meer onderdrukt door het afweersysteem waardoor de tumor kan uitgroeien, en tot ziekte in de patiënt leidt. Het begrijpen van deze ontsnappingsmechanismen van kankercellen kan helpen om efficiëntere therapieën te ontwikkelen. Ook wel immunotherapie genoemd. In dit proefschrift worden verschillende ontsnappingsmechanismen beschreven, en de strategieën om dit tegen te gaan.

De balans tussen afweer activatie en suppressie is belangrijk om ervoor te zorgen dat een ontstekingsreactie niet te hoog oploopt. Om T cel reactiviteit te dempen zijn er regelmechanismen in het lichaam aanwezig, waaronder de interactie tussen receptoren en liganden op het oppervlak van de T cellen en weefsel cellen. Kankercellen maken hier goed gebruik van, bijvoorbeeld door het remmende ligand PD-L1 sterk tot expressie te brengen wanneer de kanker cel herkent wordt door het immuunsysteem. Het PD-L1 bindt dan vervolgens aan de PD-1 receptor op de T cellen, met als resultaat dat de functie van T cellen wordt geremd. Het blokkeren van deze PD-L1/PD-1 interactie heeft in de kliniek geleid tot succesvolle behandeling van patiënten met kanker. Naast kankercellen kunnen andere witte bloedcellen, de afweer onderdrukkende leukocyten, PD-L1 expresseren. Dit kan, ook bijdragen aan de remming van een actieve afweerreactie. In **hoofdstuk 2** zoeken hebben we uitgezocht wat het effect was van PD-L1/PD-1 interactie blokkade wanneer het PD-L1 alleen geblokkeerd wordt op kankercellen of op afweercellen. We laten zien dat het blokkeren van PD-L1 op kanker cellen zorgt voor een verbeterde overlevingskans in muizen met tumoren. Als we vervolgens PD-L1 blokkerende therapie geven zien we een toegevoegd overlevingseffect. Dit geeft aan dat het blokkeren van PD-L1 op cellen anders dan kankercellen ook bijdraagt aan deze nieuwe vorm van behandeling.

Zoals beschreven in de eerste paragraaf van dit hoofdstuk, is het presenteren van antigenen in MHC klasse-I moleculen erg belangrijk voor de herkenning van kankercellen door CD8 T cellen. In tumoren vindt de presentatie van antigenen in MHC klasse-I in het algemeen plaats in een omgeving waar de toevoer en afvoer van voedingsstoffen en afvalstoffen erg lastig is. Meerdere mechanismen zijn beschreven die laten zien dat kankercellen de expressie van MHC klasse-I moleculen verlagen om er zo voor te zorgen dat ze niet herkent en opgeruimd worden door de CD8 T cellen. In **hoofdstuk 3** doen we onderzoek naar de effecten op antigeen presentatie in MHC klasse-I onder condities waar kankercellen een tekort aan glucose en zuurstof hebben. We laten zien dat onder deze omstandigheden de MHC klasse-I presentatie van antigenen sterk wordt beïnvloed wanneer kanker cellen een tekort hebben aan glucose en zuurstof. Dit kwam door een verandering in de activering van een PI3K-siginaal transductie route in de kanker cel. Deze observatie was alleen zichtbaar wanneer zowel glucose als zuurstof gelimiteerd waren, en niet wanneer alleen glucose of alleen zuurstof werden beperkt. Remming van de PI3K siginaal transductie route zorgt voor een herstel van de herkenning van de kanker cel door CD8 T cellen.

Een andere mogelijkheid voor kankercellen om MHC klasse-I expressie te verlagen is door het blokkeren van de peptidepomp, genaamd TAP, die in de cel ervoor moet zorgen dat de antigenen bij de MHC klasse-1 moleculen komen. Het uitschakelen van deze peptidepomp wordt vaak gebruikt door tumoren om herkenning door CD8 T cellen te voorkomen en zo onzichtbaar te worden voor het afweersysteem. In **hoofdstuk 4** geven we een overzicht van de bestaande literatuur over deze nieuwe categorie antigenen, welke verrassend genoeg alleen gepresenteerd wordt op kankercellen die de TAP functie verlagen of uitschakelen. Deze antigenen noemen wij TEIPP. In **hoofdstuk 5** gaan we dieper in op het identificeren van nieuwe humane TEIPP antigenen omdat deze een belangrijke rol kunnen spelen in de ontwikkeling van nieuwe immuuntherapieën voor aan de afweer ontsnapte kankercellen. In **hoofdstuk 6** hebben we voor één van de eerste TEIPP antigenen onderzocht hoe we die het beste kunnen aanbieden aan het afweersysteem om middels vaccinatie, de CD8 T cel reactie tegen dit antigeen te versterken. In **hoofdstuk 7** bediscussieren we de impact van TEIPP antigenen op toekomstige ontwikkelingen van nieuwe immuun therapieën en strategieën om immuun-ontsnapte kanker cellen op te ruimen door middel van TEIPP antigenen.

In **hoofdstuk 8** wordt besproken hoe de in dit boek besproken kennis kan worden toegepast in toekomstige behandeling van kanker.