



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Overcoming barriers to T cell activation, infiltration and function in tumors

Melssen, M.M.

Citation

Melssen, M. M. (2021, January 26). *Overcoming barriers to T cell activation, infiltration and function in tumors*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/139165>

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/1887/139165>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/139165> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Melssen, M.M.

Title: Overcoming barriers to T cell activation, infiltration and function in tumors

Issue date: 2021-01-26

Chapter 8

Nederlandse samenvatting

Acknowledgements

List of Publications

About the author

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Het immuunsysteem is onze afweer tegen lichaamsvreemde, meestal schadelijke, micro-organismen. Daarnaast beschermt het ons tegen tumoren. Tumorcellen zijn namelijk zo anders dan gezonde cellen dat ze lichaamsvreemde peptiden, ofwel antigenen, tot expressie brengen. Het immuunsysteem kan deze antigenen herkennen om de tumorcellen daarna te vernietigen. Het immuunsysteem bestaat uit verschillende afweercellen, die samenwerken om de bescherming tot stand te brengen. Zo zijn er onder andere de myeloïde cellen, zoals macrofagen en dendritische cellen, maar ook de lymfocyten, zoals B en T cellen. Tijdens een immuunreactie tegen de tumor werken beiden samen om de tumorcellen aan te vallen. Zo nemen dendritische cellen tumor antigenen op tijdens het opruimen van dode tumorcellen. Tijdens dit proces moeten dendritische cellen worden geactiveerd door signalen die aangeven dat er iets mis is, ook wel "Damage-Associated Molecular Patterns" ofwel DAMPs genoemd. Deze signalen zorgen voor een verhoogde activatie van het antigeen-presentatie mechanisme en de expressie van co-stimulatie moleculen. Geactiveerde dendritische cellen reizen vervolgens vanuit het tumorweefsel naar de lymfeklier, waar ze de opgenomen antigenen presenteren aan T cellen. Als een CD8 T cel het gepresenteerde antigen herkent, wordt zij geactiveerd en begint de expansiefase. Het niveau van dendritische cel activatie is hierbij cruciaal; hoe meer geactiveerd, hoe meer co-stimulatie en "hulp" van de tweede groep T cellen, ofwel CD4 helper T cellen, er zal plaatsvinden (Hoofdstuk 1, Fig. 1). Uiteindelijk bepalen deze co-stimulatie en helper signalen of een CD8 T cel optimaal wordt geactiveerd, wat de latere functionaliteit en accumulatie van deze cellen in de tumor sterk beïnvloedt. Geactiveerde CD8 T cellen reizen vervolgens via de bloedcirculatie naar de tumor. Hier aangekomen zullen ze onder begeleiding van receptoren en chemokines het bloedvat verlaten en het weefsel bereiken. Tumorweefsel is, in tegenstelling tot gezond weefsel, zeer ongeorganiseerd. Extracellulaire moleculen, zoals collageen, zijn vaak ongestructureerd en bevinden zich op de verkeerde plekken. Doordat receptoren op het membraan van een T cel aan collageenmoleculen kunnen binden, is het mogelijk dat de T cellen daardoor moeite hebben met het daadwerkelijk bereiken van de tumorcellen (Hoofdstuk 1, Fig. 1). Als de T cellen eenmaal de tumorcellen hebben bereikt, kunnen ze de tumorcel herkennen en hun beschermende functie uitoefenen. In het geval van tumor immuniteit is vooral de activatie van cytotoxische, CD8 T cellen van belang om tumorcellen te vernietigen. Deze T cellen produceren de toxische stoffen granzymes en perforines, waarmee ze tumorcellen instrueren om dood te gaan (Hoofdstuk 1, Fig. 1).

Om aanvallen van het immuunsysteem te vermijden, ontwikkelen tumoren allerlei ontwijkingsmechanismen. Zij doen dit bijvoorbeeld door moleculen tot expressie te brengen die antigeenpresentatie of T cel toxiciteit remmen. Zoals in de vorige paragraaf al is benoemd, kunnen tumoren het T cellen ook lastiger maken om de tumorcellen te bereiken, door middel van collageen disorganisatie. Echter iedere tumor ontwikkelt zijn eigen ontwijkingsmechanisme(s), waardoor de infiltratie van afweercellen in tumoren en de functionaliteit van de immuunreactie verschilt

van patiënt tot patiënt. Therapieën die ontwikkelingsmechanismen blokkeren, zoals bijvoorbeeld anti-PD1 therapie, zijn daarom niet effectief in alle patiënten. Het is dus van cruciaal belang dat we de verschillende ontwikkelingsmechanismen beter leren begrijpen. Op basis van de specifieke afweercelcompositie en ontwikkelingsmechanismen in de tumor van een patiënt kan mogelijk een gepersonaliseerde therapie worden toegepast.

In dit proefschrift gaan we dieper in op twee verschillende ontwikkelingsmechanismen van de tumor en de mogelijke therapeutische behandeling hiervan, namelijk 1) T cel activatie en 2) de locatie/beweging van T cellen in het tumorweefsel.

Om T cel activatie te verbeteren, is tumor-specifieke vaccinatie een veelbelovende behandeling. Hierbij worden tumor-specifieke antigenen, in de vorm van peptiden, in combinatie met immuunstimulerende stoffen (adjuvanten) toegediend aan de patiënt. Deze adjuvanten zijn cruciaal voor het genereren van volledig geactiveerde, professionele dendritische cellen en daarmee T cel stimulatie. Vaccinatie strategieën en bijbehorende adjuvanten voor bescherming tegen virale infecties zijn reeds goed bestudeerd, waardoor we weten hoe dendritische cellen en CD4 T cellen in deze context worden geactiveerd. Echter, het is onduidelijk of de adjuvanten die werken voor virale vaccinaties ook de immunoreactie tegen tumoren optimaal ondersteunen. In dit proefschrift hebben we daarom verschillende adjuvanten toegevoegd aan een peptide-vaccinatie voor melanoom patiënten. We hebben aangetoond dat vooral directe stimulatie van dendritische cellen in combinatie met een antigeen-depot, waaruit antigenen zeer langzaam aan het weefsel worden afgegeven, een functionele CD8 T cel-reactie in het bloed van melanoom patiënten kunnen opwekken. Daarnaast hebben we het effect van adjuvanten op de samenstelling van de afweercellen op de plaats van de vaccinatie zelf geanalyseerd. Hierbij hebben we gevonden dat een "antigeen-depot" meer dendritische cellen en T cellen naar de plaats van vaccinatie rekruteert, dan wanneer enkel dendritische cellen worden geactiveerd. Door de constante afgifte van antigenen, en het rekruteren van dendritische cellen in de vaccinatieplaats, zorgt een dergelijk depot voor een belangrijke ondersteuning van de T cel reactie in het bloed. We denken dan ook dat de combinatie van deze adjuvant gemedieerde effecten tot een nog grotere accumulatie en activatie van dendritische cellen en T cellen op de plaats van vaccinatie leidt. Echter, toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of en hoe de lokale afweerreactie op plaats van vaccinatie uiteindelijk tot een groter aantal tumor-specifieke T cellen in de tumor leidt.

Als tumor-specifieke CD8 T cellen zijn geactiveerd moeten deze vervolgens de juiste receptoren bezitten om de tumor te kunnen infiltreren. Hierbij zijn receptoren betrokken die ervoor zorgen dat de cellen door de bloedvatwand kunnen migreren en zo de bloedcirculatie kunnen verlaten. Daarnaast zijn er receptoren die de migratie in het tumorweefsel bepalen. Ten slotte zijn er specifieke moleculen betrokken bij de adhesie van T cellen aan tumorcellen. Zonder dit hele proces kan een T cel de tumor niet efficiënt aanvallen. Over de migratie van T

cellen door de bloedvatwand is al redelijk veel beschreven en daarom focust dit proefschrift zich met name op de laatste twee processen. We hebben het belang van drie receptoren onderzocht: de twee collageen-specifieke integrines CD49a en CD49b, en het E-cadherine-specifieke integrine CD103. Doordat deze drie integrines collageen of E-cadherine binden, wordt gespeculeerd dat ze betrokken zijn in de lokalisatie, retentie en tumorcel adhesie van T cellen. In dit proefschrift hebben we aangetoond dat CD49a, CD49b en CD103 significant meer aanwezig zijn op tumor-infiltrerende CD8 T cellen in melanoom patiënten dan op T cellen in het bloed van gezonde donoren. Daarnaast hebben we in een muismodel voor borstkanker gedemonstreerd dat CD49a de bewegingssnelheid van T cellen ondersteunt. CD49b speelt geen rol in de bewegingssnelheid van T cellen maar lijkt een rol te spelen in de lokalisatie van T cellen in relatie tot tumorcellen. Dit suggereert dat CD49a een bewegingsreceptor is, terwijl CD49b voor adhesie zorgt. Het zal dus sterk van de collageenorganisatie in de specifieke tumor afhangen, hoe de T cel functie wordt beïnvloed door CD49a en CD49b. Wij hebben CD103 niet in deze context kunnen bestuderen, maar andere onderzoeken hebben aangetoond dat CD103 belangrijk is voor de vertraging van T cel migratie en langdurende interactie met E-cadherine op target cellen in longinfecties. CD103 is dus, evenals CD49b, wellicht een adhesiereceptor, al vergt die functie in tumoren nog verder onderzoek. Niettemin, ons onderzoek wijst uit dat deze receptoren verschillende functies hebben in adhesie en bewegingssnelheid van T cellen, en dat dit tegenovergestelde effecten kan hebben op T cel functie. Omdat elementen in het tumorweefsel de expressie van de receptoren beïnvloedt, kan een tumor dus het receptor repertoire aanpassen om zo de impact van T cellen te onderdrukken. Therapeutisch behandelen van dit ontwijkingsmechanisme, zou T cel functie en tumorcontrole in patiënten kunnen verbeteren.

Tezamen openen onze studies nieuwe mogelijkheden voor toekomstige klinische trials en fundamenteel onderzoek in T cel activatie, functie en gedrag in tumoren, met als doel het verbeteren van de immunoreactie wat resulteert in een verbeterde overlevingskans voor de patiënt.