



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Remote control: the cancer cell-intrinsic mechanisms that dictate systemic inflammation and anti-tumor immunity**

Wellenstein, M.D.

### **Citation**

Wellenstein, M. D. (2021, March 25). *Remote control: the cancer cell-intrinsic mechanisms that dictate systemic inflammation and anti-tumor immunity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3152435>

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/1887/3152435>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3152435> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Wellenstein, M.D.

**Title:** Remote control: the cancer cell-intrinsic mechanisms that dictate systemic inflammation and anti-tumor immunity

**Issue Date:** 2021-03-25

---

## Nederlandse samenvatting

Tumoren zijn niet enkel een verzameling kankercellen, maar bestaan uit een grote hoeveelheid verschillende celtypes, waaronder immuuncellen. Deze cellen communiceren constant met de kankercellen en met elkaar, en deze wisselwerking kan enorme effecten teweegbrengen in het gedrag van kankercellen in de tumor. Tumoren kunnen derhalve beschouwd worden als complexe ecosystemen. Bovendien hebben deze tumor-ecosystemen ook systemische effecten: tumoren kunnen signaalmoleculen uitzenden door het hele lichaam en zo gezonde cellen zoals immuuncellen manipuleren voor hun eigen gewin, en kankercellen zelf kunnen door het lichaam uitzaaien. De cellulaire communicatie tussen immuun- en kankercellen in de ecosystemen van primaire tumoren en systemische omgevingen in het lichaam is essentieel in de regulatie van progressie van kanker, metastase en de werkzaamheid van behandelingen.

Er bestaat een zeker dualisme in de immuunreactie tegen kanker. Net zoals bij pathogene infecties kan het immuunsysteem een cytotoxische reactie tegen tumoren bewerkstelligen. Wanneer cytotoxische immuuncellen, zoals T en NK cellen, op de juiste manier worden geactiveerd, kunnen ze kankercellen effectief opruimen, zowel in celkweek systemen, als in proefdiermodellen, als ook in patiënten. Echter kunnen tumoren vaak een chronische ontstekingsreactie teweegbrengen, welke niet per se tumorgroei remt, maar die bepaalde immuuncellen activeert die op hun beurt processen stimuleren zoals celdeling, cel migratie, bloedvat ontwikkeling en onderdrukking van cytotoxische immuunreacties. Deze omstandigheden zijn over het algemeen gunstig voor kankercellen, en kankercellen stimuleren deze processen dan ook actief. Deze keerzijde van het immuunsysteem wordt vooral tot stand gebracht door neutrofielen en macrofagen. In sommige kankersoorten, zoals borstkanker, zijn deze cellen in groten getale aanwezig, en onderdrukken ze de anti-tumor immuunrespons. Het ontrafelen van de mechanismen die bepalen welke immuuncellen aanwezig zullen zijn in de tumor, en hoe deze zich gedragen, is van belang om het immuunsysteem te kunnen wapenen tegen (borst)kanker en de behandeling van kanker te verbeteren.

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift tracht te doorgronden hoe het tumor-immuun ecosysteem tot stand komt. Het betoogt dat een belangrijke rol in immuunactivatie –in het micromilieu van tumoren en systemisch– is weggelegd voor kanker-intrinsieke genetische afwijkingen; de mutaties die cellen tot kankercellen maken. Wat krijgen op deze complexe connectie tussen de genetica van borstkanker en immuunreacties tegen tumoren zal helpen bij het ontwikkelen van gepersonaliseerde immuuntherapieën, welke op maat gemaakt zijn naar de genetische opmaak van de tumor van een patiënt. Verder beschrijft dit proefschrift hoe de systemische ontstekingsreactie die borsttumoren tot stand brengen, welke gedomineerd wordt door neutrofielen, de uitzaaiing van borstkanker kan bevorderen. Neutrofielen kunnen een zeer heterogeen fenotype hebben en vele verschillende vormen aannemen in kankerpatiënten. We bespreken hoe het in kaart brengen van deze fenotypische heterogeniteit kan helpen om neutrofielen te sturen, zodanig dat ze bruikbaar zijn voor immuuntherapie van kanker.

In **hoofdstuk 2** bespreek ik hoe kankeronderzoek aanvankelijk voornamelijk gefocust was op kankercel-intrinsieke gen mutaties, om vervolgens inzichten te verkrijgen in het tumor micromilieu, en hoe deze twee inzichten vervlochten werden tot het inzicht dat de mutaties in kankercellen grote invloed kunnen hebben op het tot stand brengen of onderdrukken

van een immuunrespons. Hoe deze relatie tussen genetische opmaak van kanker en het immuunsysteem gebruikt kan worden voor de ontwikkeling van potentiële nieuwe kankerbehandelingen wordt beschreven in **hoofdstuk 3 en 4**. In **hoofdstuk 3** beschrijf ik de ontdekking dat het p53 gen een rol speelt in de systemische ontstekingsreactie die borstkanker teweeg kan brengen. Door gebruik te maken van verschillende muismodellen die borstkanker nabootsen, hebben we aangetoond dat genetische deletie van p53 in borsttumoren een signaaltransductie route aanzet die gedreven wordt door WNT-eiwitten. Deze WNT-eiwitten worden door kankercellen uitgescheiden en gebruikt om de communicatie met macrofagen in de tumor aan te passen, wat een cascade aan immunologische gevolgen heeft en resulteert in de activatie en systemische expansie van neutrofielen. Deze neutrofielen bevorderen op hun beurt het uitzaaiingsproces door in de longen de cytotoxische immuunrespons te onderdrukken, zodat uitzaaiende kankercellen niet worden aangevallen. De communicatie door middel van WNT-eiwitten kan echter worden geremd, en we laten zien dat deze behandeling metastase remt in muizen met p53-deficiënte tumoren.

In **hoofdstuk 4** tonen we aan dat sommige mutaties in het p53 gen specifieke immuun-fenotypes tot stand brengen in borsttumoren van muizen en patiënten. Bovendien reageren tumoren met p53 mutaties die zorgen voor een verrijking aan cytotoxische T cellen in de tumor veel beter op immunotherapie, dan tumoren met p53 mutaties die zorgen voor een T cel-arme tumor. Dit suggereert dat nagaan welke specifieke p53 mutatie aanwezig is in de tumor van borstkankerpatiënten kan helpen inschatten of immunotherapie al dan niet succesvol zal zijn. Het verschil in immunotherapie respons tussen de tumoren met verschillende p53 mutaties kan verklaard worden doordat de p53 mutaties die een T cel-rijke tumor tot stand brengen een proces op gang kunnen brengen dat autofagie heet, terwijl tumoren met p53 mutaties die een T cel-arm fenotype hebben dat niet kunnen. De resultaten die gepresenteerd worden in **hoofdstuk 3 en 4** tonen aan dat de genetica van tumoren gebruikt kan worden om medicijnen die een basis hebben in immuunactivatie te verbeteren voor borstkanker.

De communicatie tussen kankercellen en immuuncellen kan in verscheidene modellen bestudeerd worden, waaronder genetisch gemodificeerde muismodellen (zoals in **hoofdstuk 3**), maar leunen voor een groot deel ook op meer reductionistische modellen. In **hoofdstuk 5** beschrijven we zo'n model om de schakelwerking tussen macrofagen en kankercellen te bestuderen in vitro. Deze methode is uitgebreid toegepast in **hoofdstuk 3 en 4**.

In **hoofdstuk 3** is aangetoond dat systemische neutrofilie –de activatie en verhoging van de hoeveelheid neutrofielen in het lichaam– uitzaaiing van borstkanker kan bevorderen. We weten dat het immuun landschap van tumoren een heterogene samenstelling kan hebben, maar neutrofielen zelf hebben ook een zeer heteroog gestel en vertonen vele verschillende fenotypes in kanker. In **hoofdstuk 6** worden de diverse rollen die neutrofielen kunnen spelen in de ontwikkeling, progressie en uitzaaiing van kanker uiteengezet. **Hoofdstuk 7** bediscussieert een mogelijk therapeutische strategie voor de herprogrammering van neutrofielen in kanker: de stofwisseling die plaatsheeft in deze cellen. **Hoofdstuk 8** poogt de diversiteit van neutrofiel fenotypes in kanker te doorgronden. Dit gebeurt door te kijken naar de eiwitproductie in neutrofielen uit verschillende delen van het lichaam en neutrofielen in verschillende stadia van ontwikkeling in een muismodel voor invasieve borstkanker. Deze bevindingen tonen aan dat de eiwitten die neutrofielen maken verschillen per orgaan, en ook tussen volledig en onvolledig gedifferentieerde neutrofielen.

---

Tenslotte biedt **hoofdstuk 9** een toekomstperspectief op hoe men de velden van tumor genetica en tumor immunologie kan verbinden om nieuwe, gepersonaliseerde, immuun-interventie strategieën toe te kunnen passen bij de behandeling van kanker. Daarbij wordt bediscussieerd hoe we het beste de heterogeniteit van neutrofielen kunnen gebruiken om deze cellen toe te voegen aan het therapeutisch arsenaal voor kankerpatiënten. Samen werpt het werk uit dit proefschrift licht op een deel van de mechanismen die belangrijk zijn in het vormen van het tumor immuun-milieu en systemische ontstekingsreacties in kanker.