



Universiteit
Leiden
The Netherlands

High-dimensional profiling of immunotherapy-responsive immune cells in cancer

Beyrend, G.

Citation

Beyrend, G. (2021, June 8). *High-dimensional profiling of immunotherapy-responsive immune cells in cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3185499>

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/1887/3185499>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3185499> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Beyrend, G.

Title: High-dimensional profiling of immunotherapy-responsive immune cells in cancer

Issue Date: 2021-06-08

NEDERLANDSE SAMENVATTING
ACKNOWLEDGMENT
LIST OF PUBLICATIONS
CURRICULUM VITAE



NEDERLANDSE SAMENVATTING

In ons lichaam deelt er dagelijks ongeveer 2 biljoen keer een cel. Tijdens deze delingen kunnen er fouten ontstaan in de DNA replicatie. Hierdoor kunnen gemuteerde cellen ontstaan die ongeremd verder blijven delen en uiteindelijk tumoren kunnen vormen. Er is ontdekt dat sommige stoffen, chemotherapeutica genaamd, de deling van kankercellen kunnen stoppen maar dit gaat ook gepaard met toxiciteit.

Als een alternatief op chemotherapie zijn immuuntherapieën ontwikkeld die aangrijpen op het immuunsysteem in plaats van de tumorcellen. De ontwikkeling van immuuntherapie heeft de behandeling van kanker sterk verbeterd, hoewel maar een deel van de patiënten helemaal geneest. Afgelopen jaren zijn verschillende immuuntherapieën ontwikkeld zoals anti-PD-1/anti-PD-L1 en anti-CTLA-4, waarvoor de ontdekkers in 2018 de Nobelprijs hebben gekregen.

Hoewel er verschillende immuun-gerelateerde geneesmiddelen ontdekt zijn, zijn we nog steeds op zoek naar de beste therapeutische strategie met de minste bijwerkingen. Het immuunsysteem wordt versterkt door immuuntherapie, wat leidt tot relevante systemische veranderingen in de compositie en activatiestatus van immuun cellen. Om deze mechanismen en hun invloed op tumor immuniteit verder te onderzoeken, zijn analyses gedaan op individuele cellen, op zowel RNA (single cell RNA-sequencing) als op eiwit niveau (massa cytometrie). Er is eerst een nieuw bio-informatica programma ontwikkeld die eerst gevalideerd is met data uit de literatuur (**Hoofdstuk 2**) en vervolgens is gebruikt om de rol van NK cellen te bestuderen (**Hoofdstuk 3**). Deze immuun cellen worden al 3 dagen na het starten van de anti-PD-L1 therapie gevormd. De nieuwe analyse methode is ook gebruikt om het effect van anti-PD-L1 op de tumoromgeving te laten zien in een muismodel voor colorectale kanker (**Hoofdstuk 4**). Hierdoor kon immuuntherapie verbeterd worden door specifieke biomarkers op T-cellen te gebruiken die geïdentificeerd waren door middel van massa cytometrie. Het onderzoek is voortgezet door ook bloedcellen van kankerpatiënten te analyseren, waarbij de resultaten in muizen ook in de mens bevestigd werden. Met name NK-cel receptoren op T-cellen werden geïdentificeerd en gebruikt als therapeutische doelen om de cytotoxische kracht van die cellen te versterken. Het idee achter deze therapeutische strategie is de kracht van deze T-cellen nieuw leven in te blazen door remmende receptoren te blokkeren en systemische immuniteit tegen kanker mogelijk te maken, voornamelijk door stimulatie via NK-cel familie receptoren en chemokinen.

Vervolgens is de systemische response op immuuntherapie onderzocht. Nadat de focus eerst lag op de tumor, zijn hier individuele cellen van het bloed, de lymfeklieren, milt en beenmerg onderzocht. Dit onderzoek laat zien dat de efficiëntie van immuuntherapie weerspiegeld wordt in het bloed, door het screenen van enkele biomarkers zoals CD43 (**Hoofdstuk 5**). Ook enkele andere markers geïdentificeerd door RNA analyse van individuele cellen bleken belangrijk, zoals CXCR3 en NKG2D. Deze data zijn bevestigd in de humane setting door het screenen van bloed van kankerpatiënten. Markers als CD56

1

2

3

4

5

6

7

&

en CD161 zijn geassocieerd met klinisch voordeel, wat de hypothese van systemische immuniteit die meetbaar is in het bloed, ondersteunt. In **Hoofdstuk 6** bespreken we de rol van bloedanalyse als immunologisch compartiment tijdens immunotherapie, welke een belangrijke rol speelt voor monitoring van de immunotherapie zoals waargenomen in dit proefschrift. Tot slot zijn de bevindingen en de interpretatie van de resultaten voor immunotherapie van kanker bediscussieerd in **Hoofdstuk 7**.