



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Intercellular communication between glioma and innate immune cells

Abels, E.R.

Citation

Abels, E. R. (2022, February 17). *Intercellular communication between glioma and innate immune cells*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3275314>

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/1887/3275314>

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

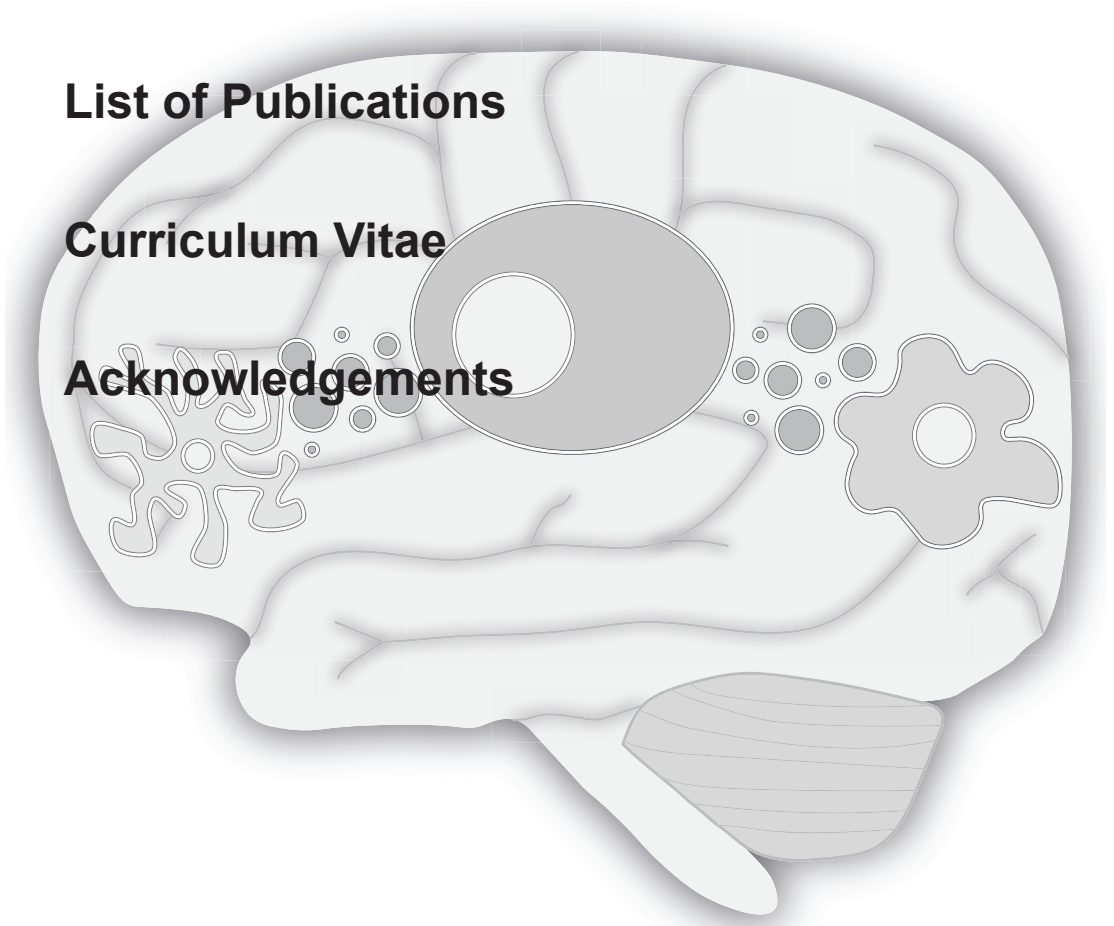
Addenda

Nederlandse Samenvatting

List of Publications

Curriculum Vitae

Acknowledgements



Nederlandse samenvatting

Glioblastomas (GBs) zijn de meest voorkomende en dodelijke hersentumoren in volwassenen. Ze worden gekarakteriseerd door hun agressieve groei, hoge mate van invasie en resistentie tegen behandeling. De tumoren bestaan uit tumorcellen in combinatie met een verzameling van verschillende omliggende cellen. De opmaak van de tumor met deze verschillende soorten cellen zorgt voor een milieu waar de tumorgroei wordt gestimuleerd en waar de tumor resistent is tegen behandeling. In **hoofdstuk 1** wordt een samenvatting gegeven van de verschillende cellen welke zich in de directe omgeving van de tumor bevinden. Dit hoofdstuk gaat in op de verschillende immuun cellen zoals microglia, monocyten en macrofagen. Meer uitgebreid wordt hier besproken hoe deze cellen naar de tumor worden gerekruteerd en op welke manieren gecommuniceerd wordt tussen de tumor en deze immuun cellen. Daarbij wordt de nadruk gelegd op de rol van EVs in deze interactie. Om de rol van de EVs beter te begrijpen gaat dit hoofdstuk daarnaast nog in detail in op de moleculaire mechanismes van hoe EVs worden uitgescheiden en opgenomen.

In **hoofdstuk 2** wordt het effect van de overdracht van extracellulaire miRNA besproken. Dit wordt gedaan aan de hand van imaging technieken welke het mogelijk maken de opname van EVs te visualiseren *in vitro* als *in vivo*. Door gebruik te maken van een fluorescente reporter welke de EVs kleurt kunnen we de EVs opname volgen welke continue worden uitgescheiden door glioma cellen. Nadat microglia werden blootgesteld met EVs geïsoleerd van deze glioma cellen zagen we een verhoogde mate van celdeling en secretie van cytokines welke geassocieerd zijn met een immune-suppressief fenotype. Met betrekking tot de overdracht van genetisch materiaal richtte we hier ons op miRNAs. In deze studie zagen we dat zowel miR-451 als miR-21 van glioma naar microglia konden worden getransporteerd via EVs. De opname van deze EVs en respectievelijke miRNA resulteerde in verlaging van *c-Myc* mRNA in zowel muis als humane culturen. *In vivo* analyse door middel van intravital microscopie gaf de mogelijkheid om de opname van tumor EVs door microglia te visualiseren. Daarnaast zagen we ook in deze setup dat de geselecteerd miRNAs van glioma naar microglia konden worden overgebracht, wat ook weer gepaard ging met gereduceerd *c-Myc* mRNA expressie. Dit hoofdstuk laat zien dat miRNAs kunnen worden overgebracht van glioma naar microglia waarbij deze miRNAs hun respectievelijk functie uitwerken nadat ze zijn opgenomen door microglia.

Hoofdstuk 3 gaat dieper in op de *in vivo* extracellulaire miRNA transfer van een specifieke miRNA (miR-21). Door gebruik te maken van een muismodel waar miR-

21 niet tot expressie wordt gebracht samen met de injectie van glioma cellen welke zowel miR-21 tot expressie brengen als een fluorescent eiwit welke alle EVs kleurt welke worden uitgescheiden kunnen we de miR-21 overdracht in detail volgen. Door middel van RNA-sequensen van microglia welke EV opnamen, geïsoleerd uit een muis met glioma, konden we achterhalen of miR-21 functioneel konden worden getransporteerd. Deze studie laat zien dat miR-21, welke alleen afkomstig kan zijn van de tumor, een effect heeft op de genexpressie van microglia in een *in vivo* model.

In **hoofdstuk 4** wordt de algehele verandering van het transcriptoom in microglia na opname van glioma EVs behandeld. Hier laten we zien dat specifieke genen lager tot expressie komen, voornamelijk genen welke microglia gebruiken om bepaalde signalen te detecteren. Daarnaast zijn genen welke voor een immunosuppressief milieu samen met genen welke de tumorgroei kan bevorderen zorgen verhoogd. Deze veranderingen worden deels veroorzaakt door de opname van EV omdat we eenzelfde patroon terugvonden na intracraniaal injectie van glioma EV. Na analyse van humane samples vonden we dat dezelfde genen waren veranderd in de aanwezigheid van een tumor. Met deze data omschrijven we een specifieke microglia transcriptoom fenotype. Dit fenotype, Microglia_{Glioblastoma}, wordt gekarakteriseerd door genexpressie welke ervoor zorgt dat microglia niet goed hun omgeving kunnen monitoren, immuunrespons wordt onderdrukt en een milieu wordt gecreëerd waar tumoren goed in groeien.

Om nog meer in detail te gaan in de verschillende cellen welke zich in en rond de tumor vinden wordt in hoofdstuk 5 gediscussieerd over de veranderingen welke plaatsvinden in monocyt en macrofagen in de context van een tumor. Deze studie richt zich op de analyse van acht subgroepen monocyt en macrofagen zowel geïsoleerd uit het brein met tumor als het bloed van muizen. Hier vergeleken we de genexpressie van cellen uit bloed versus brein waarbij we zowel een verhoogde expressie van pro- als anti-inflammatie specifieke genen zagen. Om deze data over te brengen naar een groter publiek hebben we een website gemaakt waar gebruikers genexpressie in de verschillende subgroepen cellen makkelijk kunnen onderzoeken. Wij stellen voor dat deze database gebruikt kan worden als een instrument om nieuwe doelwitten voor therapie als cel specifieke genen te vinden.

Omdat wij in een eerder hoofdstuk de focus hebben gelegd op het microglia sensome in deze thesis hebben wij als **hoofdstuk 6** de overlap bepaald tussen genen die verantwoordelijk zijn voor deze functie van microglia tussen muis en mens. Hier hebben we gebruik gemaakt van eerder gepubliceerde data van het

transcriptoom van microglia geïsoleerd uit zowel muis als mens. In dit hoofdstuk hebben we een overlap gevonden van een aantal genen die belangrijk zijn voor het "sensing" van microglia in muis als mens. Deze groep van genen hebben we hier bestempeld "microglial core sensome". Wij stellen voor dat het definiëren van deze groep kan helpen in het identificeren en monitoren van veranderingen in microglia welke een grote rol spelen bij neuropathologische aandoeningen in de mens.

