



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Cytokine-mediated regulation of immunity during persistent viral infection

Pratumchai, I.

Citation

Pratumchai, I. (2022, September 20). *Cytokine-mediated regulation of immunity during persistent viral infection*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3459110>

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/1887/3459110>

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

Nederlandse samenvatting

Virussen die chronische virale infecties veroorzaken, zoals HIV, HBV, HCV en EBV, hebben gecompliceerde mechanismen ontwikkeld die hen helpen het immuunsysteem van de gastheer te vermijden. Omdat de immuunrespons van de gastheer de infectie niet in bedwang houdt, worden T-cellen geconfronteerd met aanhoudende hoge niveaus van antigeen. Evenzo wordt de intratumorale T-celpopulatie chronisch gestimuleerd door een hoog niveau van antigenen in de tumormicro-omgeving (TME). Dientengevolge komen T-cellen in de staat van uitputting waar ze hun effectorfuncties verliezen en remmende receptoren tot expressie gaan brengen. Om uitputting van T-cellen het hoofd te bieden, zijn verschillende strategieën gebruikt die zich richten op remmende receptoren om uitputting van T-cellen om te keren.

Immuuncontrolepuntblokkades (ICB) die PD-1 en CTLA-4 remmen, hebben succes getoond bij het nieuw leven inblazen van antigeenspecifieke CD8 T-celfuncties en het bevorderen van klinische verbetering. Ondanks hun klinische voordelen die een revolutie teweegbrachten op het gebied van oncologie, reageert slechts een kleine subgroep van patiënten op deze behandelingen. Daarom is een beter begrip van de mechanismen die de uitputting van T-cellen reguleren vereist voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën die de uitputting van T-cellen omkeren en de werkzaamheid van immunotherapie verbeteren. Onlangs werd een groot aantal cytokinen geïdentificeerd die een cruciale rol spelen in de regulering van T-cellen. Het doel van dit proefschrift is om een beter begrip te krijgen van de rol van verschillende cytokines bij het reguleren van antivirale en antitumorale T-celimmunitet. Het uiteindelijke doel van deze studie is om nieuwe kennis die is opgedaan met dit project toe te passen bij de ontwikkeling van effectieve cytokine-gerichte immunotherapieën die gericht zijn op zowel persistente virale infecties als kanker.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding voor het proefschrift. Het behandelt onderwerpen over chronische virale infectie, uitputting van T-cellen, lymfocytair-choriomeningitis-virus (LCMV) infectie als een model om chronische virale infectie te bestuderen, en de effecten van cytokines op het reguleren van T-cellen. Hoofdstuk 2 beschrijft de tegengestelde rollen van IFN-I en IL-27 bij het bevorderen van expansie van stamachtige TCF1+ CD8 T-cellen die aanleiding geven tot proliferatieve burst na anti-PD-1 behandeling. STAT1 is essentieel voor de uitbreiding van deze CD8-subset, terwijl STAT2 deze opnieuw traint. Cel-intrinsieke IL-27-signalering is vereist om STAT1 positief te reguleren om de expansie van deze cellen te bevorderen door hun differentiatie en overleving te behouden. We ontdekten dat IRF1 ook een transcriptiefactor is die nodig is voor de uitbreiding van de TCF1+ CD8-subset. Bovendien hebben we aangetoond dat IL-27 vereist is voor IRF1-expressie. Over het algemeen suggereren onze bevindingen het mogelijke gebruik van IL-27 bij het versterken van anti-PD-1-immunotherapie tijdens virale infecties en kanker. Gezien het belang van IL-27 bij het reguleren van T-cellen tijdens persistente LCMV-infectie, hebben we in hoofdstuk 3 de cellulaire bron van IL-27 besproken die nodig is om de beheersing van persistente LCMV-infectie te bevorderen. B-cellen werden geïdentificeerd als essentiële bron van IL-27 die de immuniteit van T- en B-cellen stimuleert om de beheersing van aanhoudende virale infectie te bevorderen. We hebben aangetoond dat T-cel-intrinsieke IL-27-signalering vereist is om de beheersing van virale persistentie te bevorderen.

Ten slotte was IFN-I-blokkade in staat om het totale aantal Tfh-cellen te verhogen, maar niet om de Tfh-functies te verbeteren en de klaring in IL-27-muizen te bevorderen. In hoofdstuk 4 hebben we getest of we de uitputting van T-cellen farmacologisch kunnen omkeren. Met behulp van een chemisch scherm voor kleine moleculen die de uitputting van T-cellen beïnvloeden, identificeerden we Jak-remmers als een klasse van verbindingen die T-celfuncties redden. We hebben verder bevestigd door Jak-remmer ruxolitinib in vivo te testen om aan te tonen dat deze verbinding de stamachtige TCF1+ CD8-subset verbetert en synergiseert met controlepuntblokkadetherapie tijdens aanhoudende virale infectie en kanker. Verder hebben we beschreven dat ruxolitinib zijn T-celversterkende functie uitoefent door onderdrukking van Myc en STAT3. Ten slotte onderzochten we PBMC's van patiënten uit een fase ½ van de klassieke non-Hodgkin-lymfoomstudie die ruxolitinib kregen in combinatie met therapie met checkpointblokkades. Het was intrigerend dat patiënten een verhoogd totaal aantal lymfocyten vertoonden na toediening van ruxolitinib. Alles bij elkaar genomen toonde deze studie aan dat remming van Jak met behulp van kleine moleculen T-celfuncties hervormt tijdens chronische virale infectie en kanker.

Hoofdstuk 5 geeft een samenvatting en algemene discussie voor het proefschrift. Hoewel alle drie de studies die in dit proefschrift worden gepresenteerd hun eigen discussiesectie hebben, hebben we hier in hoofdstuk 5 de sterke en zwakke punten en betere manieren om onze studie te verbeteren of de gegevens te interpreteren verder besproken.

Conclusie:

Samengevat tonen de drie studies beschreven in dit proefschrift de rol van cytokines bij het reguleren van T-celuitputting aan. We hebben aangetoond dat IFN-I en IL-27 stamachtige CD8 T-cellen anders beïnvloeden. Vervolgens identificeerden we B-cellen als essentiële producenten van IL-27. Ten slotte toonden we aan dat we met behulp van een jak-remmer met kleine moleculen de uitputting van T-cellen kunnen redden en antivirale en antitumorale immuniteit kunnen bevorderen. Over het algemeen bieden de fundamentele observaties die tijdens deze onderzoeken zijn gedaan inzicht in hoe immunotherapie mogelijk kan worden verbeterd.