



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Harnessing the immunostimulatory properties of oncolytic reovirus for anticancer immunotherapy

Groeneveldt, P.C.

Citation

Groeneveldt, P. C. (2023, November 23). *Harnessing the immunostimulatory properties of oncolytic reovirus for anticancer immunotherapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3663612>

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/1887/3663612>

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

LIST OF PUBLICATIONS

Publications included in this thesis

1. **Neutralizing antibodies impair the efficacy of reovirus as oncolytic agent but permit effective combination with T-cell-based immunotherapy.**
Groeneveldt C, Kinderman P, Griffioen L, Rensing O, Labrie C, van den Wollenberg DJM, Hoeben RC, Coffey M, Loghmani H, Verdegaal EME, Welters MJP, van der Burg SH, van Hall T, van Montfoort N. *Manuscript submitted*.
2. **Preexisting immunity: Barrier or Bridge to Effective Oncolytic Virus Therapy?**
Groeneveldt C*, van der Ende J*, van Montfoort N. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2023 Jan 31;S1359-6101(23)00002-3. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.01.002.
3. **Intratumoral differences dictate the outcome of TGF- β blockade on the efficacy of viro-immunotherapy.**
Groeneveldt C, van Ginkel JQ, Kinderman P, Sluijter M, Griffioen L, Labrie C, van den Wollenberg DJM, Hoeben RC, van der Burg SH, ten Dijke P, Hawinkels LJAC, van Hall T, van Montfoort N. *Cancer Res Comm.* 2023;3(2):325–337. doi:10.1158/2767-9764.CRC-23-0019.
4. **Preinduced reovirus-specific T-cell immunity enhances the anticancer efficacy of reovirus therapy.**
Groeneveldt C, Kinderman P, van Stigt Thans JJC, Labrie C, Griffioen L, Sluijter M, van den Wollenberg DJM, Hoeben RC, den Haan JMM, van der Burg SH, van Hall T, van Montfoort N. *J Immunother Cancer.* 2022 Jul;10(7):e004464. doi: 10.1136/jitc-2021-004464.
5. **Preconditioning of the tumor microenvironment with oncolytic reovirus converts CD3-bispecific antibody treatment into effective immunotherapy.**
Groeneveldt C, Kinderman P, van den Wollenberg DJM, van den Oever RL, Middelburg J, Mustafa DAM, Hoeben RC, van der Burg SH, van Hall T*, van Montfoort N*. *J Immunother Cancer.* 2020 Oct;8(2):e001191. doi: 10.1136/jitc-2020-001191.
6. **Immunotherapeutic Potential of TGF- β Inhibition and Oncolytic Viruses.**
Groeneveldt C, van Hall T, van der Burg SH, Ten Dijke P, van Montfoort N. *Trends Immunol.* 2020 May;41(5):406-420. doi: 10.1016/j.it.2020.03.003.

Other Publications

7. **T-cell stimulating vaccines empower CD3 bispecific antibody therapy in solid tumors.**
Middelburg J, Sluijter M, Schaap G, Göynük B, Lloyd K, Ovcinnikovs V, Zom GG, Marijnissen RJ, Groeneveldt C, Griffioen L, Sandker GGW, Heskamp S, van der

Burg SH, Arakelian T, Ossendorp F, Arens R, Schuurman J, Kemper K*, van Hall T*. *Manuscript submitted.*

8. **Preclinical Evaluation of the Gorilla-Derived Oncolytic Adenovirus AdV-lumc007 'GoraVir' for the Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.**
Bots STF, Harryvan TJ, [Groeneveldt C](#), Kinderman P, Kemp V, van Montfoort N, Hoeben, RC. *Manuscript accepted for publication in Mol Onc.*
9. **NKG2A is a late immune checkpoint on CD8 T cells and marks repeated stimulation and cell division.**
Borst L, Sluijter M, Sturm G, Charoentong P, Santegoets SJ, van Gulijk M, van Elsas MJ, [Groeneveldt C](#), van Montfoort N, Finotello F, Trajanoski Z, Kiełbasa SM, van der Burg SH, van Hall T. *Int J Cancer.* 2022 Feb 15;150(4):688-704. doi: 10.1002/ijc.33859.
10. **Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model.**
Lau SP, van Montfoort N, Kinderman P, Lukkes M, Klaase L, van Nimwegen M, van Gulijk M, Dumas J, Mustafa DAM, Lievense SLA, [Groeneveldt C](#), Stadhouders R, Li Y, Stubbs A, Marijt KA, Vroman H, van der Burg SH, Aerts J, van Hall T, Dammeijer F, van Eijck CHJ. *J Immunother Cancer.* 2020 Jul;8(2):e000772. doi: 10.1136/jitc-2020-000772.
11. **Exploiting Preexisting Immunity to Enhance Oncolytic Cancer Immunotherapy.**
Tähtinen S, Feola S, Capasso C, Laustio N, [Groeneveldt C](#), Ylösmäki EO, Ylösmäki L, Martins B, Fusciello M, Medeot M, Tagliamonte M, Chiaro J, Hamdan F, Peltonen K, Ranki T, Buonaguro L, Cerullo V. *Cancer Res.* 2020 Jun 15;80(12):2575-2585. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2062.
12. **Biohybrid Vaccines for Improved Treatment of Aggressive Melanoma with Checkpoint Inhibitor.**
Fontana F, Fusciello M, [Groeneveldt C](#), Capasso C, Chiaro J, Feola S, Liu Z, Mäkilä EM, Salonen JJ, Hirvonen JT, Cerullo V, Santos HA. *ACS Nano.* 2019 Jun 25;13(6):6477-6490. doi: 10.1021/acsnano.8b09613.
13. **Disruption of a CD1d-mediated interaction between mast cells and NKT cells aggravates atherosclerosis.**
Kritikou E, van Duijn J, Nahon JE, van der Heijden T, Bouwman M, [Groeneveldt C](#), Schaftenaar FH, Kröner MJ, Kuiper J, van Puijvelde GHM, Bot I. *Atherosclerosis.* 2019 Jan;280:132-139. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.027.

14. Inhibition of protein arginine methyltransferase 3 activity selectively impairs liver X receptor-driven transcription of hepatic lipogenic genes in vivo.

Nahon JE*, [Groeneveldt C*](#), Geerling JJ, van Eck M, Hoekstra M. *Br J Pharmacol*. 2018 Aug;175(15):3175-3183. doi: 10.1111/bph.14361.

* Shared authorship position

ABOUT THE AUTHOR

Christianne Groeneveldt was born on September 4, 1995 in Dordrecht. After completing her VWO degree in 2013 at the Wartburg College in Rotterdam, she started the bachelor Bio-Pharmaceutical Sciences at Leiden University. During her bachelor studies, she did an internship at the Division of BioTherapeutics of the Leiden Academic Centre for Drug Research, where she wrote a research proposal to investigate the effect of vascular adhesion molecule 1 (VCAM-1) on the progression of atherosclerosis under supervision of Dr. Janine Geerling. After obtaining her bachelor's degree, Christianne continued with the master Bio-Pharmaceutical Sciences at Leiden University in 2018. Here, she performed her first 9-month internship at the Division of BioTherapeutics of the LACDR, where she studied the role of protein arginine methyltransferase 3 (PRMT3) as a co-activator for liver x receptor α (LXR α)-mediated lipogenesis under the supervision of Dr. Joya Nahon and Dr. Menno Hoekstra in the group of Prof. Miranda van Eck. During her master's degree, Christianne worked as a teaching assistant for various (practical) courses. A second 6-month internship was performed at the Division of Pharmaceutical Biosciences at the University of Helsinki, Finland. Here, she investigated the effect of tumor membrane-based biohybrid vaccination and membrane-covered oncolytic adenovirus on the induction of antitumor responses against aggressive melanoma, under the supervision of Dr. Cristian Capasso in the group of Prof. Vincenzo Cerullo. She received the Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) Studentenprijs 2018 for this research. Directly after completing her master's degree (cum laude) in 2018, Christianne started her PhD project described in this thesis, which was performed at the Department of Medical Oncology of the Leiden University Medical Center under the supervision of co-promotor Dr. Nadine van Montfoort and promotores Prof. Thorbald van Hall and Prof. Sjoerd van der Burg. After completion of her PhD, Christianne is continuing her scientific career as a postdoc in the field of cancer immunotherapy in the group of Prof. Joachim Aerts at the Department of Pulmonary Medicine of the Erasmus Medical Center in Rotterdam.

ABOUT THE COVER

Imagine a tumor as a castle that is slowly being built in a dark forest of a certain land, without the landowner knowing about it. When this castle is finally discovered, it is already completed and contains strong walls and many varieties of defense mechanisms. Of course, the landowner wants to send knights with the order to attack and destroy the castle. But, since this castle is built in a dark forest and thus surrounded by trees, it is invisible to the knights. Similarly, tumors are often not visible to our immune system, and immune cells therefore cannot enter and destroy the tumor. Because these tumors are not infiltrated and attacked by immune cells, immunotherapy (which often aims to enhance the function of these immune cells) is not effective. Oncolytic reovirus can be employed to overcome this problem. Reovirus can be imagined as a fire. Igniting a fire in the castle can already do some damage, but more importantly, also makes the castle more visible to the knights that were sent by the landowner. Because the fire 'lights up' the castle, these knights can more easily find it, enter it and destroy it. Thus, by administering oncolytic reovirus (the fire), the tumor (the castle) is more visible to immune cells (the knights), which ultimately enhances the efficacy of anticancer immunotherapy.

DANKWOORD

De afgelopen jaren zijn voorbijgevlogen, en ik wil hier graag een aantal mensen bedanken die een bijdrage geleverd hebben aan deze leerzame, uitdagende, maar zeker ook zeer leuke tijd.

Sjoerd, bedankt voor je nuchtere en directe kijk op experimenten en resultaten en het regelmatig opwerpen van de vraag 'wat kunnen we ermee?'. Dank ook voor je altijd razendsnelle en nuttige feedback, ik waardeer het enorm.

Thorbald, jij vroeg tijdens besprekingen minder vaak 'wat kunnen we ermee?' maar meer 'hoe werkt dat nou precies?'. Ik heb veel geleerd van onze discussies over de lay-out van figuren, de volgorde van alinea's en het feit dat meer data niet altijd resulteert in een duidelijker verhaal.

Nadine, wat ben ik blij dat je me 5 jaar geleden de kans gaf dit mooie promotie-avontuur aan te gaan. Ik heb enorm veel van je geleerd en waardeerde het altijd als jij weer eens een positieve draai wist te geven aan iets wat ik alleen maar als negatief kon zien.

Priscilla, erg fijn dat ik in het begin van mijn PhD alle fijne kneepjes van het vak van jou kon leren. Bedankt voor je hulp bij sacrifices in de vroege ochtenden of in het weekend, dit heeft geleid tot waardevolle resultaten en mooie publicaties.

Jim, wat was het fijn dat we bijna tegelijkertijd als burens met onze promotie begonnen en dus vaak konden brainstormen over onze projecten. Heel veel succes met de laatste loodjes, en dankjewel dat je mijn paranimf wilt zijn!

Marit, bedankt voor alle momenten dat ik even lekker frustraties kon uiten in ons kantoor op D1. Na bijna 10 jaar samen studeren en promoveren scheiden hier onze wegen, erg leuk dat we dit kunnen afsluiten door elkaars paranimf te zijn.

Lisa, ik vond het enorm fijn dat ik altijd bij jou terecht kon voor het bespreken van doem-denken scenario's en morele vraagstukken. Bedankt ook voor het opsporen van de kleinste foutjes of scheve lijntjes in mijn papers en presentaties, dit was confronterend maar erg nuttig!

Camilla, als koningin van het i.v. injecteren en het snijden van coupes heb jij me regelmatig uit de brand geholpen, ik waardeer het enorm! Bedankt ook voor al je liefdevolle (maar toch harde) schouderklapjes, ik zal ze missen.

Gaby, eindelijk kwam daar iemand die wel weet wat 'Trekertrek' is en wat 'barre gaanders' zijn. Volgens mij was het 'meant-to-be' dat je bij de ONCO terecht bent gekomen! Bedankt voor je kritische blik, mijn figuren en presentaties zijn hierdoor zeker verbeterd.

Marjolein, als ik hulp nodig had in de vroege uurtjes was jij altijd beschikbaar, ontzettend dank daarvoor! Bedankt ook voor je berichtjes in de ochtend over zaken in D5-48, ze zorgden er altijd voor dat ik gelijk klaarwakker was.

Lien, dankzij jouw organisatorische talenten verloopt alles op het lab als een geoliede machine. Veel van jouw werk heeft achter de schermen plaatsgevonden, maar ik waardeer het enorm!

Ook de collega's van de 'humane kant' wil ik graag bedanken: Anouk, Anneloes, Els, Linda, Marij, Monique, Nikki, Sanne, Saskia en Vera. Dank voor jullie hulp en de gezelligheid bij congressen en/of gezamenlijke theetjes! Thanks also to 'new' colleagues Hester, Paula, Pieter and Tsolere for suggestions, help or 'gezelligheid'.

Peter en Luuk, bedankt voor de fijne samenwerking op het gebied van TGF- β . Rob en Diana, bedankt voor de vele epjes met reovirus en jullie kritische blik op mijn manuscripten. Ook de andere leden van de OVIT-LUMC groep bedankt voor de gezellige meetings, interessante discussies en nuttige feedback.

Mijn studenten Jordi, Jurriaan en Jasper (in mijn hoofd de 3Js), met jullie enthousiasme en inzet hebben jullie een waardevolle bijdrage geleverd aan 1 van de hoofdstukken van dit proefschrift, hartelijk dank daarvoor!

Aan aantal mensen wil ik bedanken voor het bijdragen aan gezellige momenten en het zorgen voor afleiding van het promoveren in de afgelopen jaren. Kim en Louise (en Marit), het is altijd gezellig om samen met jullie herinneringen op te halen aan onze studententijd en soms toch even de naam van onze appgroep eer aan te doen. Emma, na de middelbare school hebben we menig stedentripje en roadtrip gemaakt. Fijn dat ik nu ook voor een rustgevende boswandeling bij jou terecht kan! Pinar, sinds het begin van onze studie hebben we lief en leed(!) met elkaar gedeeld. Ik heb genoten van onze regelmatige uitstapjes naar een museum/restaurant/koffietentje/boekwinkel/tuincentrum!

Als laatste wil ik mijn familie enorm bedanken. Marnick & Marije, wat is het leuk om jullie gezin te zien groeien met de komst van Noortje en Jurre. Bedankt voor de momenten dat ik even kon langskomen om te 'Zwitsal snuiven', dit werkte altijd erg ontspannend in drukke tijden. Madelon en Rosalien, jullie gekke acties en domme woordgrappen bezorgen mij altijd hoofdpijn van het lachen. Ik hoop op nog veel meer zussenuitstapjes in de toekomst! Walther, wat is het leuk om nog een 'klein' broertje te hebben die wel mee wil naar musea en ook kan genieten van een goed geschiedenisverhaal. Ik heb genoten van de momenten dat je gezellig kwam logeren in Oegstgeest! Lieve pap & mam, bedankt voor jullie onvoorwaardelijke steun, niet alleen de afgelopen jaren maar ook alle tijd daarvoor. Jullie nuchtere houding en 'niet lullen maar poetsen' mentaliteit dient voor mij als voorbeeld en probeer ik graag toe te passen op mijn eigen leven. Fijn dat ik af en toe lekker kan komen uitwaaien in de polder en dat er voor mij altijd een plekje vrij is voor de houtkachel!