



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Breaking barriers: unraveling response mechanisms to immunotherapy in breast cancer

Blomberg, O.S.

Citation

Blomberg, O. S. (2024, January 11). *Breaking barriers: unraveling response mechanisms to immunotherapy in breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3677353>

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/1887/3677353>

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

Nederlandse samenvatting

Tumoren zijn complexe ecosystemen die niet alleen kwaadaardige kankercellen bevatten, maar ook een breed scala aan endotheel-, stroma- en immuuncellen. Samen vormen zij de tumor micro-omgeving. Gedurende het proces van tumorinitiatie, tumorgroei en uitzaaiing hebben kankercellen voortdurend interactie met deze niet-kankercellen. Immuuncellen spelen hierbij een belangrijke rol, omdat zij een dubbele functie hebben in de context van kanker. Terwijl bepaalde immuunpopulaties, zoals cytotoxische T-cellen en NK-cellen, kankercellen kunnen remmen of elimineren wanneer ze op de juiste manier zijn geactiveerd, worden andere immuuncellen door de kanker gemanipuleerd om immuunontwijking, tumorgroei en uitzaaiing te bevorderen. Kankercellen veroorzaken een chronische ontstekingsreactie door het uitscheiden van signaalmoleculen. Deze signaalmoleculen stimuleren de systemische expansie, mobilisatie en pro-tumor polarisatie van immunosuppressieve cellen zoals macrofagen, neutrofielen en regulatoire T-cellen. Hierdoor wordt de ontwikkeling en effectiviteit van de anti-tumor immuunreactie onderdrukt. Uiteindelijk wordt het lot van de tumor bepaald door de balans tussen anti-tumor immuniteit en de tumor-bevorderende ontstekingsreactie en de daarbij gepaard gaande immunosuppressie.

Het doel van immuuntherapie is om deze balans in het voordeel van de anti-tumor immuniteit te doen kantelen. Een veel gebruikte aanpak is de behandeling met immuuncheckpointremmers zoals PD-1 en CTLA-4 remmers die in dit proefschrift worden onderzocht. Zij hebben als doel de activering, expansie en functionaliteit van tumor-specifieke T-cellen te verbeteren, waardoor een effectieve anti-tumor immuunreactie wordt aangewakkerd. De introductie van immuuncheckpointremmers in 2011 heeft een ware revolutie teweeggebracht in de behandelopties voor patiënten met uitgezaaide kankersoorten zoals melanoom en longkanker. Echter, de werkzaamheid van immuuncheckpointremmers is beperkt bij minder immunogene kankertypes, zoals borstkanker. Langdurige responsen worden slechts gezien bij 5% van de patiënten met gemetastaseerde borstkanker, voornamelijk bij het triple-negatieve borstkankersubtype. Hoewel de responspercentages kunnen worden verbeterd tot ongeveer 20% door patiënten te selecteren op bepaalde biomarkers zoals PD-L1 expressie in de tumor of hoge lymfocytinfiltratie, of door immuuntherapie te combineren met chemotherapie, is ons mechanistische begrip van de onderliggende biologie van immuuntherapierespons nog beperkt. Een beter begrip van de mechanismen die de respons op immuuntherapie in borstkanker bepalen is noodzakelijk voor het rationeel ontwerpen van effectievere immuuntherapie strategieën voor borstkanker.

Eerder onderzoek naar de mechanismen die immuuntherapierespons bepalen, heeft zich voornamelijk gericht op T-cellen. Echter, het is belangrijk om te erkennen dat effectieve afweerreacties afhankelijk zijn van gecoördineerde interacties tussen aangeboren en adaptieve immuuncellen. Daarnaast is communicatie tussen verschillende weefsels, zoals de lymfeklieren, van essentieel belang bij het opzetten van een effectieve anti-tumor immuunreactie, vooral in de context van uitgezaaide kanker. Recentelijk is het duidelijker geworden dat de tumor-geïnduceerde ontstekingsreactie en immunosuppressie een belangrijke rol

spelen bij het beperken van het succes van immuuntherapie. In mijn proefschrift heb ik diepgaand onderzocht welke immuuncellen belangrijk zijn voor respons en resistentie tegen immuuntherapie bij zowel primaire als uitgezaaide borstkanker en onderzocht hoe we deze mechanismen op een rationele manier kunnen benutten om immuuntherapie voor borstkanker te verbeteren. Ik beargumenteer dat om ons begrip van de biologie achter de respons en resistentie tegen immuuntherapie bij borstkanker te verbeteren, het van cruciaal belang is om een holistische benadering te volgen, waarbij de interacties tussen aangeboren en adaptieve immuuncellen in de micro- en macro-omgeving van de tumor wordt bestudeerd.

Hoofdstuk 2 richt zich op het ingewikkelde meerstaps proces van metastasering en onderzoekt de dubbele rol van het immuunsysteem hierin. Het verkent de interacties tussen kankercellen en immuuncellen, evenals de wederzijdse communicatie tussen verschillende immuunpopulaties die samen het lot van de tumor bepalen. Door mechanistische inzichten te verwerven in de immuunregulatie van het metastaseringsproces, laten we zien hoe deze interacties therapeutisch kunnen worden benut om uitzaaiingen te bestrijden.

In **hoofdstuk 3** onderzoeken we de mechanismen die ten grondslag liggen aan de response op immuuncheckpointremmers in borstkanker door het combineren van immunofenotypering van bloedmonsters bij patiënten met borstkanker met mechanistische studies in klinisch relevante muismodellen voor borstkanker. Tijdens dit onderzoek ontdekten we een cruciale rol voor een voorheen niet-erkende speler in anti-tumor immuniteit: de eosinofiel. Ons werk onthult het belang van de wederzijdse interacties tussen verschillende aangeboren en adaptieve immuunpopulaties in de tumor micro-omgeving en het systemische milieu die essentieel zijn voor een effectieve immuuntherapierespons. We stellen voor dat het therapeutisch stimuleren van eosinofielen een manier zou kunnen zijn om immuuntherapierespons bij borstkanker te verbeteren.

In **hoofdstuk 4** en **5** hebben we onderzocht of het gelijktijdig versterken van de anti-tumor immuniteit en het onderdrukken van de tumor-bevorderende ontstekingsreactie en immunosuppressie de respons op immuuntherapie kan verbeteren. We hebben onze aandacht gericht op twee belangrijke immunosuppressieve celtypen: regulatoire T-cellen en neutrofielen. In **hoofdstuk 4** wordt beschreven hoe regulatoire T-cellen onbedoeld doelwit zijn van immuuntherapie, wat de effectiviteit van de behandeling ondermijnt. Selectieve eliminatie van regulatoire T-cellen tijdens neoadjuvante immuuntherapie veroorzaakte een tumor-micro-omgeving die gunstig is voor immuuntherapierespons. Dit resulteerde in aanhoudende activatie van systemische cytotoxische T-cellen en verbeterde metastase-gerelateerde overleving na het chirurgisch verwijderen van de primaire tumor. Onze bevindingen benadrukken de kracht van het combineren van neoadjuvante immuuntherapie met gerichte aanpak van regulatoire T-cellen om de metastase-gerelateerde overleving te verbeteren, ongeacht de respons van de primaire tumor op behandeling.

Hoofdstuk 5 richt zich op de studie van immunosuppressieve neutrofielen en hun opeenhoping en polarisatie naar een pro-tumor fenotype tijdens de groei van de primaire tumoren en het uitzaaiingsproces. We onderzoeken ook de invloed van immuuntherapie op dit proces. Onze bevindingen tonen aan dat korte termijn

depletie van neutrofielen tijdens immuuntherapie leidt tot een bescheiden maar significante verbetering in overleving tegen primaire tumoren door de activatie van CD8⁺ T-cellen in de tumor te bevorderen. Deze resultaten benadrukken de dominante immunosuppressieve rol van neutrofielen in de tumor micro-omgeving en hun negatieve impact als barrière tegen immuuntherapierespons. Onze bevindingen suggereren dat strategieën gericht op het verminderen van immunosuppressieve neutrofielen de effectiviteit van immuuntherapie bij borstkanker kunnen verbeteren.

In **hoofdstuk 6** onderzochten we of PD1-IL2v, een veelbelovende vorm van immuuntherapie in muismodellen van alveeskliekkanker, geschikt is voor de behandeling van borstkanker. Onze bevindingen tonen aan dat het combineren van PD1-IL2v met het chemotherapeuticum cisplatine zowel systemische als intratumorale adaptieve en aangeboren immuniteit activeert, wat leidt tot een effectieve immuuntherapierespons tegen borstkanker.

Ten slotte bespreek ik de bevindingen van dit proefschrift in **hoofdstuk 7**. Ik plaats onze bevindingen in de context van bestaande literatuur, verken toekomstige onderzoeksrichtingen en stel potentiële nieuwe therapeutische strategieën voor om immuuntherapie te verbeteren voor borstkanker. Dit proefschrift brengt een aantal belangrijke mechanismen van respons op en resistentie tegen immuuntherapie bij borstkanker aan het licht, en benadrukt het belang van de complexe wisselwerking tussen aangeboren en adaptieve immuuncellen zowel in de tumor micro-omgeving als in het systemische milieu.