



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Harnessing neoantigens for targeted cancer treatment

Bulk, J. van den

Citation

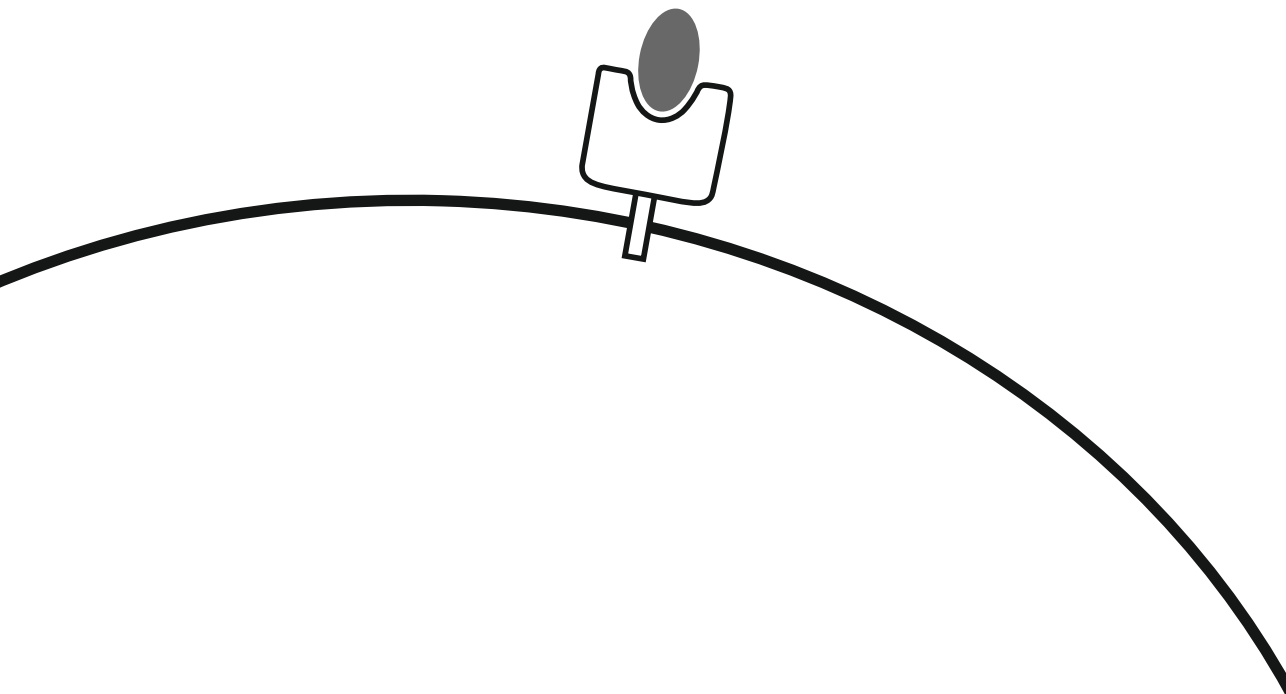
Bulk, J. van den. (2024, March 6). *Harnessing neoantigens for targeted cancer treatment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3720080>

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/1887/3720080>

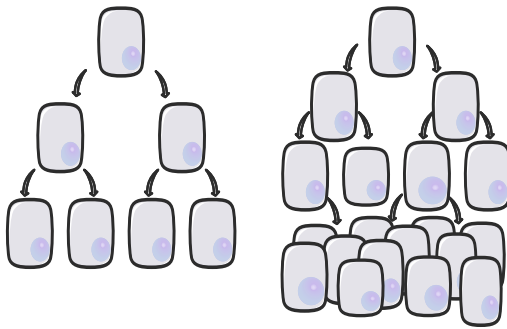
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Appendices

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Wereldwijd wordt bij één op de vijf mensen gedurende zijn leven kanker vastgesteld. Kanker is een verzameling van aandoeningen waarbij cellen zich ongeremd delen, wat leidt tot een gezwel, ook wel een tumor genoemd (Figuur 1). Kanker ontstaat door een opstapeling van verschillende mutaties ('foutjes') in het DNA van een cel. Daarnaast kunnen deze kankercellen zich uitbreiden in omliggende weefsels en zich verspreiden naar andere delen in het lichaam (uitzaaiingen). Behandelmethoden tegen kanker bestaan onder andere uit: bestraling, chemotherapie en/of operatieve verwijdering. Dit is echter niet altijd afdoende voor patiënten om te genezen. Om deze reden wordt er veel onderzoek gedaan naar kanker met als doel om nieuwe therapieën te ontwikkelen en zo de overlevingskans van patiënten te vergroten. Hierdoor zijn ook verschillende vormen van hormoontherapie, doelgerichte therapie (een therapie gericht op moleculen die kankercellen nodig hebben voor groei en overleving), stamceltherapie en immunotherapie toegevoegd aan de lijst van behandelopties voor de relevante typen kanker.

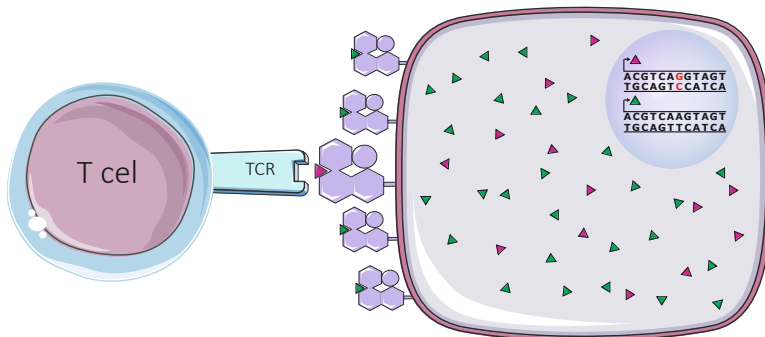


Figuur 1 Visualisatie van de normale en ongeremde celdeling.

In de afgelopen jaren is er veel vooruitgang geboekt bij de behandeling van kanker met immunotherapieën. Hierbij wordt de lichaamseigen afweerreactie tegen kanker versterkt zodat de kankercellen door het lichaam worden opgeruimd. Zonder interventie van buitenaf heeft het menselijk lichaam namelijk al een geavanceerd mechanisme om, naast virussen en bacteriën, ook kankercellen aan te vallen en te elimineren. Als een patiënt echter in de kliniek wordt gediagnosticeerd met kanker is de lichaamseigen afweerreactie afwezig of niet sterk genoeg geweest. Bij immunotherapie is het doel om de lichaamseigen afweerreactie tegen kanker in te zetten en verder te stimuleren, zodat de balans in het voordeel van het immuunsysteem wordt gebracht.

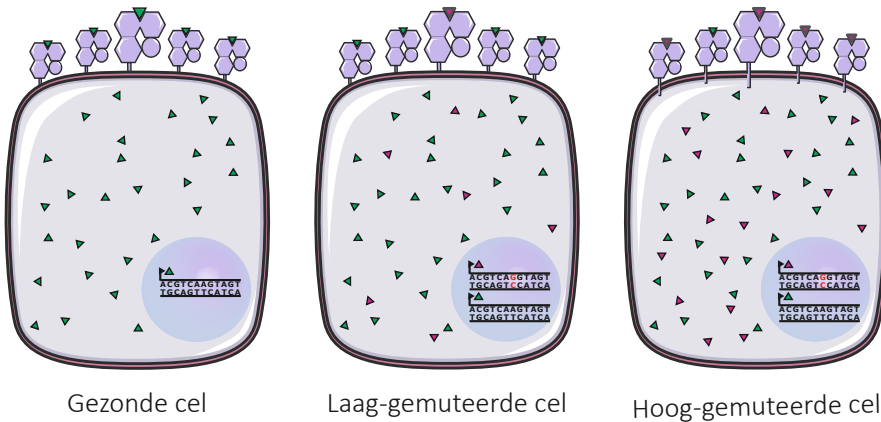
T cellen, een specifiek type witte bloedcel van het immuunsysteem, kunnen kankercellen herkennen aan de hand van neoantigenen. Neoantigenen zijn het resultaat van DNA mutaties die niet in gezonde cellen, maar alleen in de kankercellen aanwezig zijn. DNA vormt een blauwdruk voor het maken van eiwitten, waarbij elk eiwit afkomstig is van een specifiek stukje DNA (een gen). De gevormde eiwitten weerspiegelen het DNA en kunnen

dus afwijkend zijn als het DNA gemuteerd is. Alle eiwitten in een cel worden in kleine stukjes geknipt, en deze kleine eiwit-stukjes (antigenen) worden aan de buitenkant van een cel gepresenteerd. Aan de hand van neoantigenen kunnen T cellen dus aflezen dat een cel niet gezond is en verwijderd moet worden (Figuur 2). Een voorwaarde hiervoor is wel dat een T cel geactiveerd moet zijn, de kankercel moet tegenkomen en de juiste receptoren moet hebben om het neoantigeen te herkennen. Elke T cel heeft namelijk een andere receptor, en de herkenning van een neoantigeen werkt als een soort 'sleutel en slot'-principe.



Figuur 2 | Een kankercel wordt herkend door een T cel via (neo)antigeenpresentatie aan het celoppervlak.

Als er veel mutaties in een cel aanwezig zijn is de kans groter dat er neoantigenen aan het celoppervlak worden gepresenteerd (Figuur 3), én dat er één of meerdere T cellen voorbijkomen die een neoantigeen herkennen. In eerste instantie gaven immunotherapieën dan ook de beste klinische resultaten in kankertypen met veel mutaties. Denk hierbij aan longkanker en melanoom (een type huidkanker) waarin doorgaans veel mutaties aanwezig zijn door blootstelling aan, respectievelijk, tabak en UV licht. Om erachter te komen of immunotherapie ook effectief kan zijn in kankertypen met weinig mutaties onderzochten we of er herkenning van de kankercellen kon plaatsvinden in patiënten met laag-gemuteerd darmkanker. Patiënten stonden hiervoor toe dat na operatieve verwijdering een deel van de tumor voor de wetenschap werd gebruikt. Door het DNA uit te lezen werden de neoantigenen bepaald en er werden T cellen uit de tumoren opgegroeid in het laboratorium. Vervolgens onderzochten we of de T cellen van patiënten receptoren hadden die de neoantigenen herkenden. Voor laag-gemuteerd darmkanker vonden we dat in tenminste de helft van de patiënten de lichaamseigen T cellen van een patiënt in staat waren de kankercellen te herkennen (**chapter 3**). Dit betekent dat het lichaam in staat was de kankercellen te herkennen, maar dat andere mechanismen er waarschijnlijk voor hebben gezorgd dat de kankercellen toch in het lichaam konden uitgroeien. Tevens vormde deze bevinding een eerste indicatie dat patiënten met laag-gemuteerd darmkanker mogelijk baat zouden hebben bij de ontwikkeling van een vorm van immunotherapie; neoantigenen van de kankercellen worden immers herkend door lichaamseigen T cellen.



Figuur 3 | Antigenpresentatie van normale peptiden gevisualiseerd met groene driehoekjes en neoantigenpresentatie met roze driehoekjes in verschillende cellen. Links een gezonde cel, in het midden een laag-gemuteerde cel en rechts een hoog-gemuteerde cel.

Laag-gemuteerd darmkanker kan worden onderverdeeld in subtypen, en we stelden vast dat T cel reactiviteit met name in de zogenaamde 'CMS4' subgroep werd gevonden. Patiënten in deze subgroep hebben de slechtste overlevingskansen en dit type kanker wordt gekarakteriseerd door de hoge aanwezigheid van het molecuul 'TGF- β '. TGF- β staat bekend om zijn remmende werking op afweerreacties tegen kanker, en heeft dus wellicht een rol gespeeld in het remmen van de afweerreactie in deze patiënten. Het lijkt dus voor de hand liggend om een (combinatie-)therapie te bedenken waarbij TGF- β wordt weggevangen, maar omdat dit molecuul een belangrijke rol speelt in veel verschillende biologische processen leidt het compleet wegnemen van TGF- β tot allerlei ernstige bijwerkingen. In **chapter 4** beschrijven we de huidige kennis rondom TGF- β als mikpunt van behandeling en de potentie die interventie op TGF- β heeft, maar momenteel nog in de kinderschoenen staat.

Om beter te begrijpen wat de rol van neoantigeen-specifieke T cellen is, hoeveel van deze cellen er in een tumor aanwezig zijn en hoe ze zich gedragen, wilden we onderscheid kunnen maken tussen de neoantigeen-specifieke en overige T cellen in de tumor. Eerder werd voor enkele typen kanker beschreven dat dit onderscheid te maken is door middel van bepaalde moleculen die op een cel aanwezig zijn als een soort vlag, namelijk CD39 en CD103. We toonden aan dat deze strategie ook werkt in laag-gemuteerd darmkanker voor de cytotoxische T cellen (**chapter 5**). Het feit dat we kunnen inzoomen op een fractie van T cellen die de neoantigeen-specifieke cellen bevat, met behulp van CD39 en CD103, biedt daarnaast ook de mogelijkheid om T cel therapieën specifiek te maken.

Een doel van dit type biomedische onderzoeken is uiteindelijk de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die de overlevingskansen van patiënten vergroten. Daarbij kan bijvoorbeeld gedacht worden aan een gepersonaliseerde vaccinatiestrategie, waarbij aan

de hand van neoantigenen een vaccin gemaakt wordt die na injectie het immuunsysteem van de patiënt kan stimuleren om de kankercellen beter te herkennen en aan te vallen. Een andere methode richt zich op het vermeerderen van het aantal T cellen dat de kankercellen herkent, zogenaamde T cel infusie. Hiervoor kan onder andere gebruik worden gemaakt van lichaamseigen T cellen, die in het lab worden vermeerderd en vervolgens worden teruggegeven aan de patiënt. Dergelijke strategieën vereisen dat de T cellen nog in staat zijn om de kankercellen, via de neoantigenen, te herkennen. Bij die patiënten waar het immuunsysteem de kankercellen aanvalt vindt er vaak een soort evolutie in de kankercellen plaats waarbij deze minder zichtbaar worden voor het immuunsysteem. Om te onderzoeken of een therapie gericht tegen neoantigenen nog effectief zal zijn in de latere fase van het ziekteverloop onderzochten we verschillende uitzaaiingen van melanoompatiënten (**chapter 6**). Daarbij constateerden we dat in de meeste uitzaaiingen nog veel neoantigenen te vinden zijn. Ook de capaciteit van kankercellen om antigenen te presenteren is in veel gevallen nog aanwezig. In theorie zijn deze kankercellen dus nog goed te herkennen door T cellen. Dit laat zien dat patiënten ook in een vergevorderd stadium nog baat kunnen hebben bij gepersonaliseerde, neoantigeengerichte immunotherapie.

We hebben aangrijpingspunten gevonden waarop de ontwikkeling van nieuwe immunotherapieën kan voortbouwen. Daarnaast dragen de beschreven bevindingen direct bij aan een beter begrip over de processen die gaande zijn in het menselijk lichaam, en specifiek bij kanker. Zowel voor laag-gemuteerd darmkankerpatiënten als melanoompatiënten zijn er in de tussentijd nieuwe klinische immunotherapie studies gestart. Het samenbrengen van nieuwe resultaten uit klinische studies met fundamentele laboratoriumonderzoek helpt hopelijk om de juiste afslag te nemen in de richting van nieuwe succesvolle klinische studies, en uiteindelijk behandelmethoden, voor de beschreven patiëntgroepen.