



Universiteit
Leiden
The Netherlands

T-cell gene therapy for low mutational burden cancer

Luk, S.J.

Citation

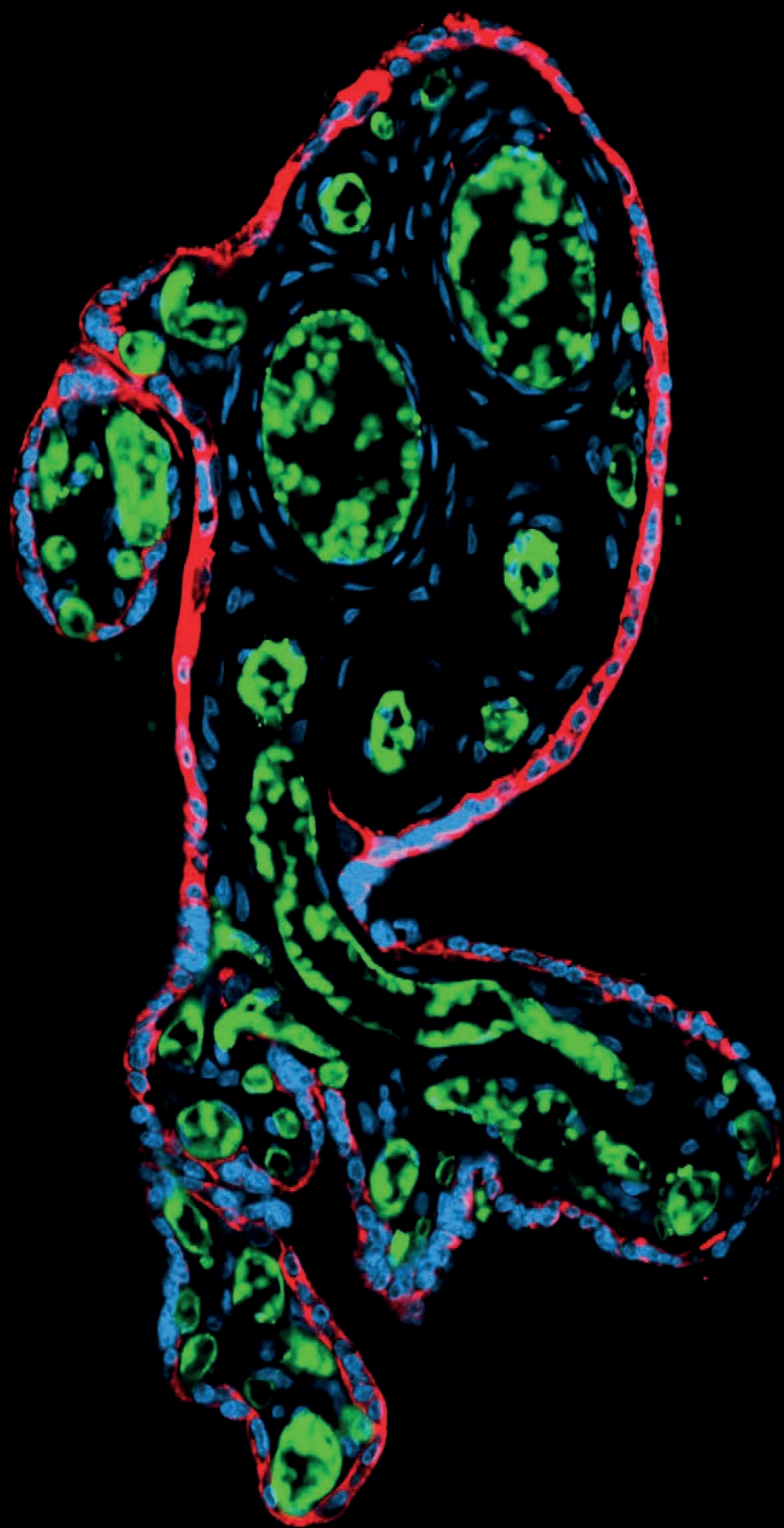
Luk, S. J. (2025, January 9). *T-cell gene therapy for low mutational burden cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4175286>

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/1887/4175286>

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





Appendices

Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum vitae

Dankwoord

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Kanker is de meest voorkomende doodsoorzaak in Nederland. Er zijn vele behandelingen voor deze groep van ziekten, waarvan chirurgie, chemotherapie en radiotherapie het meest bekend en veelzijdig inzetbaar zijn. Daarnaast zijn er therapieën die ingrijpen op onderhoudende processen van specifieke kankersoorten zoals hormoontherapieën, antilichaamtherapieën en tyrosine kinase remmers welke voor een select aantal kankers inzetbaar zijn. De introductie van immuun-checkpoint blokkade heeft de afgelopen 15 jaar gezorgd voor een sterke verbetering in de overleving van patiënten met hoog-gemuteerde tumoren zoals huidmelanoom en longkanker. Het werkingsmechanisme van immuun-checkpoint blokkade is het activeren van tumor-reactieve T-cellen in kankerpatiënten. T-cellen interacteren met tumoren doordat alle cellen, inclusief tumorcellen, stukjes eiwitten op hun oppervlakte presenteren in de context van HLA moleculen. Deze stukjes eiwit worden peptiden genoemd. Wanneer een gepresenteerd peptide lichaamsvreemd is, bijvoorbeeld doordat het is veranderd door een mutatie in het DNA of afkomstig van een virus, is er een kans dat een T-cel wordt geactiveerd. Omdat alleen lichaamsvreemde peptiden worden herkend, is het aantal mutaties in een tumor bijna recht evenredig met de kans dat er T-cellen aanwezig zijn in de patiënt die deze tumor herkennen. Het is gebleken dat patiënten met laag-gemuteerde tumoren, zoals een groot deel van de sarcomen en een deel van de ooglanelomen waaronder de uveamelanomen, nauwelijks reageren op immuun-checkpoint blokkade. Het gebrek aan hoge aantallen mutaties resulteert in een laag aantal tumor-reactieve T-cellen die potentieel geactiveerd kunnen worden. Om toch T-cel immuniteit te genereren tegen laag-gemuteerde tumoren is T-cel genterapie ontwikkeld. Hierbij wordt de specificiteit van T-cellen door genetische manipulatie omgebogen richting specifieke mutaties of eiwitten die in kanker tot expressie komen. In TCR-genterapie wordt in een Good Manufacturing Practice (GMP) laboratorium een nieuwe T-cel receptor (TCR) ingebouwd in T-cellen van een kankerpatiënt. Deze TCR herkent peptiden van tumor-specifieke eiwitten in de context van HLA moleculen, wat ertoe leidt dat de T-cellen de tumor herkennen en kunnen aanvallen. Een variant hierop is CAR-therapie, waarbij een zogenaamde Chimeric Antigen Receptor (CAR) wordt ingebouwd in de T-cellen. Een CAR is een membraan gebonden molecuul dat extracellulair bestaat uit het antigeen-bindend deel van een antilichaam dat is gekoppeld aan intracellulaire signaal domeinen voor T-cel activatie. Hierdoor raakt een T-cel geactiveerd op het moment dat het membraangebonden antilichaam bindt aan het antigeen waartegen de CAR is ontworpen en gaat de T-cel over tot het aanvallen van de cel die het antigeen tot expressie brengt.

T-cel genterapieën hebben recent veelbelovende resultaten laten zien in patiënten voor wie geen andere behandeling beschikbaar was. Op dit moment zijn er vier EMA goedgekeurde CD19 gerichte CAR-therapieën en 2 BCMA gerichte CAR-therapieën voor de behandeling van verschillende B-cel maligniteiten. Deze therapieën bieden overlevingsvoordeel voor

een selectieve groep patiënten en zijn geïncorporeerd in klinische behandelprotocollen. Studies met TCR-gentherapie tegen de eiwitten NY-ESO-1, PRAME en MAGE-A4 hebben inmiddels ook veelbelovende resultaten laten zien in onder andere multipel myeloom en synoviosaroom. In een substantieel deel van de patiënten werden tumoren kleiner, hoewel de tumor reductie meestal onvolledig en van tijdelijke aard was. Heterogene expressie van doelwitwit expressie kan mogelijk een deel van de incomplete reacties verklaren bij zowel CAR-therapie als TCR-gentherapie. Heterogene expressie wil zeggen dat een deel van de tumor positief is voor het antigeen en een deel negatief. Omdat de studies met NY-ESO-1 en MAGE-A4 synoviosaroom patiënten includeerden met heterogene expressie van het target antigeen, konden deze tumoren niet in zijn geheel worden aangevallen door de T-cellen. De T-cellen herkennen immers alleen cellen die het antigeen tot expressie brengen. Behalve antigeen expressie is ook expressie van HLA klasse I nodig om peptiden van de doelwitwitten te presenteren aan de toegediende T-cellen. Het feit dat sommige tumoren verlaagde expressie van HLA laten zien is daarom een complicerende factor voor TCR-gentherapie. Dit wordt ondersteund door observaties die lieten zien dat de synoviosaromen die overbleven na TCR-gentherapie minder HLA klasse I tot expressie brachten dan de tumor voor behandeling. Een andere hindernis voor de effectiviteit van TCR-gentherapie is de beperkte tumorinfiltratie van toegediende T-celproducten. In veel tumoren vinden processen plaats die voorkomen dat T-cellen kunnen infiltreren in de tumor. Als de toegediende T-cellen niet kunnen infiltreren in de tumor zullen ze ook niet in staat zijn om deze aan te vallen. Verder speelt de immunosuppressieve omgeving in tumoren een grote rol bij het niet-reageren van tumoren op TCR-gentherapie. In veel soorten kanker komen immuun-checkpoint moleculen tot expressie en worden anti-inflammatoire cytokinen uitgescheiden door onder andere immuun-suppressieve macrofagen. Dit remt de activiteit van toegediende T-cellen en daarmee de reactie op T-cel gentherapie. Meer kennis over de processen die de effectiviteit van T-cel gentherapie beperken kan leiden tot nieuwe en gerichte methoden om deze te beïnvloeden. Met geoptimaliseerde therapieën kunnen mogelijk meer patiënten succesvol behandeld worden met T-cel gentherapie.

PRAME als target voor TCR-gentherapie

Preferentially expressed antigen in melanoma (PRAME) is een kanker-testisantigeen dat tot expressie komt in vele vormen van kanker en tijdens de embryonale ontwikkeling van een foetus. PRAME komt echter in gezonde weefsels nergens hoog tot expressie, behalve in de testes. Omdat testisweefsel nauwelijks HLA klasse I tot expressie brengt, is de kans dat T-cellen hier PRAME herkennen verwaarloosbaar. Dit unieke expressieprofiel maakt PRAME tot een veelbelovend antigeen om T-cel gentherapie tegen te ontwikkelen. In het verleden zijn reeds twee TCRs geïdentificeerd die het SLL peptide van PRAME herkennen in HLA klasse I. Deze PRAME-TCRs zijn mogelijk geschikt voor TCR-gentherapie. T-cellen uitgerust met deze TCRs zijn reeds toegediend aan patiënten in twee verschillende fase-1 studies. Een studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege financieel gedreven keuzes bij de

uitvoerende farmaceut. De andere studie heeft de eerste veelbelovende resultaten laten zien in patiënten met uveamelanoom, synoviosaroom, huidmelanoom en ovarium kanker.

Dit proefschrift

In dit proefschrift werd voor een aantal tumoren onderzocht of deze mogelijk geschikt zijn voor behandeling met PRAME specifieke TCRs. Hierbij werd gefocust op laag-gemuteerde tumoren zoals uveamelanoom en sarcomen. Om te onderzoeken welke kanker-specifieke factoren van invloed zouden kunnen zijn op de effectiviteit van T-cel gentherapie in laag-gemuteerde tumoren werd het synoviosaroom als model voor deze groep tumoren gebruikt. In dit model werd de lokale samenstelling van het immuunsysteem bestudeerd en werd onderzocht welke immunologische moleculen een rol kunnen spelen bij het wel of niet slagen van T-cel gentherapie.

Uveamelanoom is een laag-gemuteerde vorm van oogkanker die goed te behandelen is middels chirurgie als de tumor zich beperkt tot het oog. Voor gemetastaseerde ziekte zijn echter geen goede behandelingen beschikbaar en deze patiënten hebben een zeer slechte prognose zodra metastasering is aangetoond. Uveamelanomen reageren nauwelijks op immuun-checkpoint blokkade. Eerdere studies hebben laten zien dat zowel PRAME als HLA klasse I expressie in primaire uveamelanomen geassocieerd zijn met een slechte overleving en metastasen. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift werd onderzocht of gemetastaseerd uveamelanoom een geschikte kandidaat is voor behandeling met PRAME gerichte TCR-gentherapie. Om te onderzoeken of PRAME specifieke T-cellen in staat zijn om uveamelanoom aan te vallen werden *in vitro* co-kweken uitgevoerd van uveamelanoom cellijnen en PRAME specifieke T-cellen. Alle uveamelanoom cellijnen die zowel PRAME als HLA klasse I positief waren werden herkend door de PRAME specifieke T-cellen. Om te onderzoeken of PRAME tot expressie komt in de metastasen van uveamelanoom werd een zogenaamde “single molecule mRNA FISH” techniek ontwikkeld waarbij individuele mRNA moleculen van *PRAME* kunnen worden gedetecteerd in formaline-gefixeerd paraffine ingebedde weefsels. Met deze techniek werd aangetoond dat 11 van de 16 onderzochte uveamelanoom metastasen positief waren voor *PRAME*. Om te onderzoek of HLA klasse I tot expressie komt in gemetastaseerd uveamelanoom werd HLA klasse I aangekleurd met fluorescente antilichamen. Hierbij werd in 10 van de 16 onderzochte tumoren expressie van HLA klasse I aangetoond. Tezamen waren 8 van de 16 gemetastaseerde uveamelanomen die werden onderzocht positief voor zowel *PRAME* als HLA klasse I, wat betekent dat ongeveer de helft van de patiënten met gemetastaseerd uveamelanoom behandeld zou kunnen worden met PRAME specifieke TCR-gentherapie. Samen met het gebrek aan goede andere behandelingen en de veelbelovende *in vitro* data maakt dit uveamelanoom tot een geschikte kandidaat voor PRAME gerichte TCR-gentherapie.

Sarcomen zijn tumoren van botten en weke delen. Omdat veel sarcomen ontstaan door één specifieke translocatie, bevatten deze tumoren weinig mutaties en reageren zij vaak slecht op immuun-checkpoint blokkade. In **hoofdstuk 3** werd van een aantal veelvoorkomende sarcomen onderzocht of deze geschikt zijn voor behandeling met PRAME-gerichte TCR-getherapie. Hiervoor werd gebruik gemaakt van eerder gepubliceerde en publiek beschikbare genexpressie data. Onze analyse liet zien dat *PRAME* hoog tot expressie komt in een deel van de patiënten met bepaalde sarcoom subtypes waaronder osteosarcoom en Ewingsarcoom. *PRAME* kwam tevens zeer hoog tot expressie in 100% van de 37 onderzochte synoviosarcomen, wat suggereert dat deze tumor een zeer geschikte kandidaat is voor PRAME gericht TCR-getherapie. De single molecule mRNA FISH die werd ontwikkeld in hoofdstuk 2, werd gebruikt om te onderzoeken of PRAME binnen het synoviosarcoom homogeen of heterogeen tot expressie komt. In 85% van de onderzochte patiënten konden *PRAME* mRNA moleculen worden aangetoond in meer dan 90% van alle celkernen binnen de tumor. *PRAME* komt dus zeer homogeen tot expressie in synoviosarcoom. Omdat presentatie van PRAME door HLA klasse I op tumorcellen nodig is om genetisch gemodificeerde T-cellen te activeren, werd immuunhistochemie gebruikt om de expressie van HLA klasse I te bestuderen in het synoviosarcoom. Er zijn twee veelvoorkomende histologische subtypes van het synoviosarcoom beschreven. Bifasische synoviosarcomen bestaan uit twee elkaar afwisselende compartimenten. Het eerste compartiment bestaat uit spoelcelvormige tumorcellen die in strengen zijn georganiseerd. Dit compartiment wordt afgewisseld met gebieden waarin de tumorcellen een epitheliale differentiatie laten zien met expressie van epitheliale markers en soms klierbuisvorming. In monofasische synoviosarcomen komt alleen het compartiment met de spoelcellen voor en deze tumoren worden morfologisch beschouwd als zeer gelijkend aan de spoelcelcomponent van bifasisch synoviosarcoom. Kleuring van HLA klasse I toonde in de meeste gevallen van monofasisch synoviosarcoom lage expressie, vergelijkbaar met expressie in gezonde bindweefsels. HLA klasse I expressie was lokaal verhoogd in 6/17 patiënten met een monofasisch synoviosarcoom. Bifasische synoviosarcomen brachten meer HLA klasse I tot expressie: in 9/11 onderzochte tumoren werd lokale opregulatie van HLA klasse I gezien, meestal in de gebieden met epitheliale differentiatie. Om te onderzoeken hoe gemakkelijk T-cellen synoviosarcomen kunnen infiltreren voerden we immuunhistochemie uit voor de T-cel marker CD3. T-cel infiltratie was laag (0-5 cellen/high power field (HPF)) in 38/52 onderzochte tumoren, gemiddeld in 10/52 (5-20 cellen/HPF) tumoren en hoog (>20cellen/HPF) in 4/52 tumoren. In 6 van de 30 patiënten vonden we gebieden met zowel een hoge dichtheid van T-cellen als een lokaal verhoogde expressie van HLA klasse I op tumorcellen. Dit suggereert dat de aanwezige T-cellen tumor reactief waren en via uitscheiding van cytokinen HLA klasse I op de tumorcellen opreguleerden, dat de T-cellen werden aangetrokken door het lokaal verhoogde HLA op de tumor of dat in deze tumoren een derde factor speelde die zowel zorgde voor HLA klasse I opregulatie als T-cel infiltratie. Tezamen laten de data in dit hoofdstuk zien dat het synoviosarcoom potentieel een geschikte kandidaat is voor PRAME gerichte TCR-getherapie.

Om beter te begrijpen waarom T-cel genterapie voornamelijk onvolledige responsen laat zien in patiënten met synoviosaroom, is begrip van de interactie tussen immuuncellen en tumorcellen binnen de kanker essentieel. Om deze reden bestudeerden we de tumor micro-omgeving in **hoofdstuk 4** en correleerden onze bevindingen in tumor materialen met klinische gegevens en de behandelingen die patiënten voor afname van de materialen hadden ondergaan. Hiervoor kleurden wij in tumormaterialen T-cellen, macrofagen, endotheelcellen en epitheliale differentiatie van tumorcellen aan met fluorescente antilichamen tegen respectievelijk CD3, CD68, CD31 en keratine. Vervolgens kwantificeerden wij de infiltratie van immuuncellen en het aantal haarvaatjes in de tumor. De resultaten van onze analyse lieten zien dat infiltratie van T-cellen in primaire synoviosarcomen geassocieerd was met een betere overleving van patiënten. Dit suggereert dat T-celimmunititeit een rol speelt bij het voorkomen van ziekteprogressie van primaire synoviosarcomen. Dit lijkt in contrast te staan met onze bevinding dat T-cel infiltratie hoger was in uitgezaaide ziekte dan in de onderzochte primaire tumoren. Als T-cellen beschermen tegen ziekteprogressie, lijkt het onlogisch dat we deze cellen meer werden gevonden in verder gevorderde ziekte. Deze paradoxale bevinding kan echter worden verklaard door het feit dat primaire tumoren ontstaan in mesenchymale bindweefsels die van nature weinig T-cel infiltratie hebben. De T-cellen die zich in de tumoren bevonden waren dus hoogstwaarschijnlijk actief geïnfiltrerd in de tumor. De uitzaaiingen van synoviosarcomen bevinden zich meestal in de longen en lymfeklieren, organen die vol zitten met T-cellen. De T-cellen die we in de metastasen hebben gevonden zullen dus deels vanuit deze organen zijn ingesloten in de tumoren. Ondanks dat T-cellen correleerden met uitkomsten van patiënten zijn dit niet de cellen die wij het meeste terugvonden in synoviosarcomen. Het merendeel van de immuuncellen bestond namelijk uit myeloïde cellen, waarvan een significant deel positief was voor CD163 en dus van een immunosuppressief fenotype. Het percentage CD163 positieve cellen nam toe na cytotoxische therapie met chemo- of radiotherapie, wat suggereert dat deze cellen naar de tumor migreerden om dood materiaal op te ruimen. De belangrijkste bevinding in dit hoofdstuk was het feit dat de bifasische synoviosarcomen in onze studie meer infiltratie van immuuncellen lieten zien dan de monofasische synoviosarcomen. Dit laat zien dat deze twee varianten van dezelfde tumor een andere immunologische entiteit zijn. Een verrassende bevinding daarbij was dat de meerderheid van de immuuncellen in de bifasische synoviosarcomen voornamelijk waren gelegen in de spoelcelcomponent van de tumor. Dit suggereert dat de spoelcelcomponent van bifasische synoviosarcomen immunologisch anders is dan het monofasisch synoviosaroom. Of de T-cellen in de spoelcelcomponent van het bifasisch synoviosaroom werden aangetrokken door het compartiment zelf, of bijvoorbeeld door cytokines die werden uitgescheiden door de epitheliale component, is nog onduidelijk. Tezamen laten onze bevindingen zien dat mono- en bifasisch synoviosaroom immunologisch verschillend zijn en dat bifasisch synoviosaroom meer wordt geïnfiltrerd door immuuncellen. Samen met de bevindingen in hoofdstuk 3 suggereert dit dat bifasisch synoviosaroom mogelijk beter reageert op

immunotherapie met immuun-checkpoint blokkade of T-cel gentherapie. Hoewel dit tot op heden niet is gebeurd, zouden klinische studies met immunotherapie in synoviosaroom het histologische subtype van de tumor moeten rapporteren om met de gevonden verschillen rekening te kunnen houden.

Behalve de infiltratie van immuuncellen en expressie van HLA is ook de aan- of afwezigheid van immuun-checkpoint moleculen van groot belang voor het succes van T-cel gentherapie in laag-gemuteerde tumoren. Om te onderzoeken welke immuun-checkpoint moleculen tot expressie komen in synoviosarcomen werd in **hoofdstuk 5** imaging mass cytometry (IMC) toegepast op een klein aantal synoviosarcomen. Met IMC kunnen gelijktijdig tot 40 eiwitten in één tumor worden gekwantificeerd tot op een sub-cellulaire resolutie. Er kan dus ook worden bekeken welke cellen welk eiwit tot expressie brengen. Met IMC werd expressie van V-domain Ig Suppressor of T-cel Activation (VISTA) op endotheelcellen binnen de synoviosarcomen en in mindere mate op infiltrerende macrofagen aangetoond. VISTA is een immuun-checkpoint molecuul waarvan bekend is dat het T-cel activatie remt. De IMC data werd bevestigd door analyse van publiek beschikbare “single cell mRNA sequencing data”, waarin aangetoond werd dat VISTA ook op mRNA niveau hoog tot expressie komt op de endotheelcellen binnen synoviosarcomen. Om deze observaties te kwantificeren, en te vergelijken met endotheliale expressie van VISTA in andere tumoren en gezonde weefsels, voerden we een duo-immunofluorescentie kleuring uit voor VISTA en CD31 op een groot aantal synoviosarcomen, verschillende andere soorten kanker en verschillende gezonde weefsels. VISTA kwam hoog tot expressie op de endotheel cellen in synoviosaroom, in een selectie van kankers en in zogenaamde “immune privileged” weefsels zoals de hersenen, het hart en de vrouwelijke voortplantingsorganen. “Immune privileged” weefsels zijn weefsels die door het lichaam beschermd zijn tegen reacties van het eigen immuunsysteem omdat ernstige ontsteking in deze weefsels te schadelijk zou zijn voor het individu. Om te onderzoeken of de endotheliale expressie van VISTA werd veroorzaakt door factoren die door synoviosaroom cellen worden uitgescheiden stelden wij endotheelcellen geïsoleerd uit navelstrengen (HUVECs) bloot aan medium waarin synoviosaroom cellen hadden gegroeid. Het medium dat aan synoviosaroom cellen was blootgesteld zorgde voor een sterke opregulatie van VISTA in de HUVECs. Het effect op VISTA expressie werd teniet gedaan door aan het medium een VEGF-A blokkerend antilichaam toe te voegen of door de VEGF receptor 2 te blokkeren. Hiermee werd aangetoond dat opregulatie van VISTA door synoviosaroom cellen VEGF-A afhankelijk is. Omdat VISTA hoog tot expressie kwam op “immune privileged” weefsels en in tumoren, en omdat we in synoviosarcomen weinig T-cellen observeerden werd de hypothese gevormd dat VISTA de migratie van T-cellen over een laag van endotheelcellen remt. Om deze hypothese te testen creëerden we een ex-vivo model van haarvaatjes met normale endotheelcellen en endotheelcellen waarin VISTA tot expressie werd gebracht. In dit model was de binding van vers geïsoleerde CD8 T-cellen aan de bloedvatwand vergelijkbaar tussen de condities. We observeerden echter

een sterke reductie van het aantal T-cellen dat over de bloedvatwand transmigreerde. In de controle bloedvatjes migreerde 57% van de hechtende T-cellen terwijl dit voor de bloedvatjes met VISTA slechts 9% was. Een vergelijkbaar verschil in transmigratie werd gezien voor CD4 T-cellen. De remmende werking van VISTA op transmigratie bleek selectief voor T-cellen: er was geen verschil in transmigratie toen de proef werd herhaald met neutrofiële granulocyten of monocyten. Om aan te tonen dat het VISTA op de endotheelcellen een directe interactie had met de T-cellen, werd de proef herhaald met toevoeging van een VISTA blokkerend antilichaam. Hierbij werd de inhibitie door VISTA grotendeels opgeheven, hetgeen een directe interactie aantoonde. Om te onderzoeken of VISTA op endotheelcellen ook in het lichaam leidt tot minder T-cel infiltratie correleerden we T-celinfiltratie met VISTA expressie op endotheelcellen. We vonden een sterke correlatie tussen hoge expressie van VISTA op endotheelcellen en een afname van tumor infiltrerende T-cellen in de synoviosarcom samples. Dit suggereert dat dit proces zich ook afspeelt in de tumoren. Tezamen laten de data in dit hoofdstuk zien dat VISTA tot expressie komt op endotheelcellen van bepaalde tumoren, waaronder synoviosarcomen, en op weefsels met een immuun privilege. VISTA remt de transmigratie van T-cellen naar onderliggende weefsels en heeft daarmee invloed op de lokale samenstelling van het immuunsysteem. Omdat dit effect kan worden omgekeerd met een VISTA blokkerend antilichaam, biedt dit mogelijkheden om T-cel infiltratie in bepaalde tumoren te verbeteren wat gebruikt kan worden om immunotherapie te verbeteren.

De resultaten beschreven in dit proefschrift laten zien dat uveamelanoom en synoviosarcom aantrekkelijke tumoren zijn om te behandelen met PRAME-gerichte TCR-getherapie. Met name de homogene expressie van PRAME in bijna alle synoviosarcomen maakt dat het aanvallen van dit antigeen mogelijk betere klinische resultaten kan geven dan therapieën die antigenen aanvallen zoals NY-ESO-1 en MAGE-A4 omdat deze eiwitten maar in een deel van de tumoren en vaak niet homogeen tot expressie komen. Daarnaast beschreven wij de samenstelling van de verschillende immuuncellen binnen het synoviosarcom tot in detail en correleerden dit aan de verschillende histologische subtypen van deze tumor. We lieten zien waarom bifasisch synoviosarcomen mogelijk beter kunnen reageren op verschillende vormen van immunotherapie, inclusief T-cel getherapie. Toekomstige klinische studies zouden het histologische subtype van de tumor moeten rapporteren om dit verder te kunnen onderzoeken. Als laatste werd aangetoond dat het immuun-checkpoint VISTA hoog tot expressie komt op de bloedvaten in synoviosarcom, andere tumoren en weefsels met een immuun privilege. Hier remt het lokaal de infiltratie van T-cellen naar onderliggende weefsels. Dit nieuw ontdekte mechanisme van VISTA biedt een aantrekkelijk aangrijpingspunt om de infiltratie van T-cellen in tumoren te verhogen en zo de uitkomsten van immunotherapie te verbeteren.