



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The repercussions of recognition: imprints of T cells on the tumor microenvironment

Slagter, M.

Citation

Slagter, M. (2025, September 23). *The repercussions of recognition: imprints of T cells on the tumor microenvironment*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4261507>

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/1887/4261507>

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

SAMENVATTING

Dit proefschrift onderzoekt hoe T-cellen interacteren met het tumor micromilieu, welke typen tumoren zij kunnen herkennen als immunologisch vreemd, of die antigeenherkenning daadwerkelijk leidt tot specifieke vernietiging van antigeen-dragende cellen, en hoe T-celactiviteit versterkt kan worden om kankerpatiënten te behandelen, in het bijzonder patiënten met triple-negatieve borstkanker.

De reikwijdte van de vragen die in dit proefschrift aan bod komen is wellicht breed, zeker gezien de huidige trend waarin promotieonderzoeken een steeds nauwer onderwerp uitdiepen. Wat de individuele projecten hier met elkaar verbindt, naast het thema van T-cellen in het kankermicromilieu, is de noodzaak van computationele benaderingen om ze te beantwoorden – mijn voornaamste interessegebied. Tijdens mijn tijd bij het Nederlands Kanker Instituut heb ik gewerkt aan projecten met directe *translationele* potentie – vragen die direct de zorg voor kankerpatiënten kunnen beïnvloeden. Daarnaast heb ik mij geïnteresseerd in het verbeteren van ons fundamentele begrip van T-celbiologie, omdat zulke inzichten uiteindelijk, zij het niet noodzakelijk binnen het tijdsbestek van een promotietraject, de klinische praktijk kunnen beïnvloeden. De geschiedenis van de wetenschap laat zien dat grote technologische doorbraken zelden zonder een voorafgaand fundamenteel begrip tot stand zijn gekomen. Daarnaast is het verkennen van de natuur, puur uit nieuwsgierigheid, vaak ook intellectueel het meest stimulerend.

Als we een stap terug doen bij kanker, zien we een grote diversiteit aan cellen die een tumor vormen. Kankercellen ontstaan door ophoping van DNA-schade in onze eigen, gezonde cellen. Maar de tumoren die hieruit ontstaan bestaan niet alleen uit gemuteerde kankercellen. Veel ongemuteerde

cellen van de gastheer worden eveneens gerekruteerd om bij te dragen aan de groeiende tumormassa. Deze cellen kunnen bijvoorbeeld structurele ondersteuning bieden of de doorbloeding van de tumor faciliteren, wat weer belangrijk is voor de distributie van voedingsstoffen en zuurstof. Verschillende celtypen van het *immuunsysteem* zullen zich ook naar de zich ontwikkelende tumor begeven. Het immuunsysteem werd klassiek gezien als middel om pathogenen, zoals bacteriën en virussen, te elimineren, maar tegenwoordig is ook de rol in het controleren – en soms zelfs faciliteren – van kanker een erkend onderdeel van ons immunologisch begrip. Cytotoxische T-cellen, die positief zijn voor het celoppervlakte-eiwit CD8⁺ en in staat zijn cellen waarmee ze interacteren te doden, kunnen reageren op antigenen die direct voortkomen uit DNA-schade. Deze *neoantigenen* zijn therapeutisch gezien bijzonder aantrekkelijk, omdat hun expressie is beperkt tot tumorcellen. Het versterken van T-cellen die gericht zijn tegen zulke neoantigenen zou daarom moeten leiden tot hoge *on-target* activiteit, en dat zonder de *off-target* toxiciteit waar traditionele behandelmodaliteiten (chirurgie, chemotherapie en radiotherapie) vaak door worden beperkt.

Het eerste deel van dit proefschrift is translationeel van aard, gericht op vragen die de klinische zorg voor kankerpatiënten direct kunnen beïnvloeden. We weten inmiddels dat T-cellen gericht tegen neoantigenen vaak cruciaal zijn voor de effectiviteit van kankerimmunotherapieën die T-cellen versterken. In een overzichtsstudie in **Hoofdstuk 2** brachten we het aantal en de diversiteit van neoantigenen in menselijke maligniteiten in kaart. Bemoedigend was dat we in ~50% van de onderzochte monsters voldoende voorspelde (neo)antigenen vonden voor ten minste minimale T-celherkenning, wat wijst op een brede toepasbaarheid van T-celgerichte therapieën voor kankerbehandeling. Dat betekent dat aan een eerste vereiste voor T-cel-gemedieerde tumorcontrole (namelijk ‘immunologische vreemdheid’) is voldaan. Maar dat betekent niet dat al deze kankers ook daadwerkelijk reageren op behandeling. Specifiek kunnen tumoren ingenieuze barrières opwerpen en het immuunsysteem omzeilen om zichzelf te beschermen tegen een aanval. Succesvolle immuun-gemedieerde tumor-eliminatie vereist daarom dat naast het ‘herkenningspunt’ (i.e. antigeen op de tumorcel) ook de rest van de omgevingscondities bijdragen aan tumorcontrole door T-cellen.

In **Hoofdstuk 3** bestuderen we de toepassing van checkpoint-remmers in triple-negatieve borstkanker. Borstkanker als geheel stond niet bekend als gevoelig voor immunotherapie, omdat het doorgaans weinig immuuncelinfiltratie vertoont. Triple-negatieve borstkanker is echter relatief hoog gemutueerd, en zou daarom voldoende diversiteit aan antigenen kunnen bevatten voor T-celherkenning. Checkpointremmers trachten een remmend signaal op te heffen dat (kanker)cellen kunnen gebruiken om T-cellen af te remmen. Cruciaal is dat dit alleen werkt als de tumor überhaupt door T-cellen geïnfilteerd kan worden. Om de infiltratie voorafgaand aan checkpointremming te verhogen, onderzochten we verschillende *inductiebehandelingen*. Via uitgebreide moleculaire karakterisering konden we nagaan hoe deze behandelingen het tumormilieu beïnvloeden. We leerden hoe klinische respons eruitziet op moleculair niveau – i.e. massale immuuncelactiviteit – en konden met longitudinaal verzamelde monsters inductietherapieën vergelijken op hun vermogen om zo’n immuunactief profiel op te wekken. Hoewel we verschillen tussen behandelingen zagen, waren de sterkste effecten op T-celactivatie – niet geheel onverwacht – toe te schrijven aan de checkpointremming zelf. Deze

conclusie is inmiddels in meerdere studies bevestigd.

Het tweede deel van dit proefschrift gaat over fundamentele T-celbiologie in de context van kanker. T-cellen staan bekend om het afgeven van signaalmoleculen (cytokines) wanneer zij worden geactiveerd door antigeen-positieve ('zichtbare') cellen. In **Hoofdstuk 5** onderzoeken we de effecten van T-cellen op tumorcellen die zij niet direct konden herkennen, om de reikwijdte van cytokinespreiding te meten. Van deze cytokines dacht men dat TNF- α , op basis van zijn secretiewijze, zich ver verspreidt vanuit antigeen-positieve cellen, terwijl IFN- γ juist lokaal zou werken, i.e. beperkt tot de cel waarmee interactie is. Gezien de bekende effecten van IFN- γ (zoals verhoogde expressie van MHC-moleculen en T-celremmende receptoren) leek dit lokale effect onlogisch. Het lijkt logischer dat IFN- γ , als een soort strijdkreet, de omgeving voorbereidt op T-celscreening, in plaats van de transcriptie van al herkende kankercellen te beïnvloeden. In lijn met dit theoretische argument vonden we dat IFN- γ brede 'veld'-effecten had, terwijl TNF- α juist meer lokaal werkte. Bovendien lieten cellen die blootgesteld waren aan IFN- γ een verminderde TGF- β -signaaltransductie zien, op een manier die orthogonaal leek aan het directe effect van IFN- γ op TGF- β -responsieve genen, wat wijst op een mogelijke verschuiving in (immuun)celactiviteit rondom door IFN- γ beïnvloede cellen.

In **Hoofdstuk 4** keren we terug naar de neoantigeenvoorspellingen van **Hoofdstuk 2** om de selectiedruk van T-cellen op zich ontwikkelende tumoren te bestuderen. Ondanks robuuste methodologie vonden we geen bewijs voor neoantigeen-depletie in onbehandelde tumoren. Meerdere factoren kunnen dit verklaren, waaronder de huidige beperkingen in het identificeren van neoantigenen, en de mogelijkheid dat tumoren voornamelijk andere mechanismen gebruiken dan het genetisch verliezen van neoantigenen om T-celherkenning te ontwijken.

Het proefschrift sluit af met een blik op de toekomst van de in **Hoofdstuk 5** ontwikkelde methodologie. Met verdere algoritmische innovaties zou RNA-gebaseerde signaalinferentie zich kunnen uitbreiden naar een breder scala van cytokines dan wat in **Hoofdstuk 5** is bestudeerd. Dergelijke methodologie zou ons begrip van immuuninteracties in kanker en andere immuun-gerelateerde ziekten verder kunnen verdiepen, en zo bijdragen aan de ontwikkeling van effectievere immunotherapieën.
