



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Exploring and exploiting cell cycle regulation of CD8+ T cells

Haften, F.J. van

### Citation

Haften, F. J. van. (2025, October 30). *Exploring and exploiting cell cycle regulation of CD8+ T cells*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4281152>

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/1887/4281152>

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

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Kanker is de op één na belangrijkste oorzaak van sterfte wereldwijd. Kankerpatiënten worden behandeld met verschillende therapieën, waaronder radiotherapie, immunotherapie en chemotherapie. Chemotherapie is ontworpen om snel delende kankercellen aan te vallen en op die manier celdood van tumorcellen te induceren. Hoewel de effecten van chemotherapie op kankercellen goed bestudeerd zijn, is er nog weinig bekend over de invloed van chemotherapie op andere snel delende cellen, waaronder geactiveerde immuun cellen zoals cytotoxische CD8<sup>+</sup> T cellen. Gezien het belang van CD8<sup>+</sup> T cellen in de strijd tegen kanker, is het essentieel om beter te begrijpen wat de effecten van chemotherapie op CD8<sup>+</sup> T cellen zijn.

Wanneer een CD8<sup>+</sup> T cel een specifiek antigeen tegenkomt, wordt de T cel receptor (TCR) geactiveerd (signaal 1). Hierna is het belangrijk dat ook het volgende signaal, co-stimulatie (signaal 2), optreedt. Na ontvangst van signaal 1 en 2 wordt een CD8<sup>+</sup> T cel actief en begint de celcyclus. Tijdens de celcyclus worden verschillende fasen doorlopen ter voorbereiding op celdeling. Meerdere delingsrondes leiden uiteindelijk tot klonale expansie van de geactiveerde CD8<sup>+</sup> T cel. Tijdens deze expansiefase vindt er niet alleen proliferatie plaats, maar ook differentiatie, waarbij CD8<sup>+</sup> T cellen zich ontwikkelen tot effector cellen die cytokinen (zoals interferon-gamma en tumornecrosefactor) en cytotoxische moleculen (zoals granzymes en perforines) produceren. Om het proces van proliferatie en differentiatie te optimaliseren, is naast TCR-activatie en co-stimulatie ook cytokinesignalering (signaal 3) nodig. Proliferatie en differentiatie zijn essentieel zodat naast het creëren van een grote hoeveelheid effectorcellen die specifiek target cellen kunnen doden er ook een pool met geheugen-CD8<sup>+</sup> T cellen wordt aangelegd, die voor levenslange beschermende immuniteit kan zorgen.

Het doorlopen van de celcyclus van CD8<sup>+</sup> T cellen is een nauw gereguleerd proces. In **hoofdstuk 2** bespreken we de huidige kennis en consensus over de regulatie van de celcyclus van CD8<sup>+</sup> T cellen en hoe proliferatie wordt beïnvloed door interne en externe factoren. We geven een overzicht van hoe TCR-activering, co-stimulatie en cytokinesignalering direct de regulatie van de celcyclus beïnvloeden en hoe deze drie signalen samen de mate van proliferatie bepalen. Daarnaast gaan we in op de cross-regulatie van de celcyclus en het metabolisme en hoe interne signalen het metabolisme van CD8<sup>+</sup> T cellen bepalen. Tot slot bespreken we hoe kennis van de regulatie van de celcyclus kan worden gebruikt om de expansie van CD8<sup>+</sup> T cellen te manipuleren en te optimaliseren en hoe dit kan worden ingezet als therapie bij kankerpatiënten.

In **hoofdstuk 3** tonen we met een reductionistische benadering aan hoe kortdurende remming van de celcyclus van CD8<sup>+</sup> T cellen zowel de proliferatiecapaciteit als de differentiatie beïnvloedt. Het blijkt dat een kortdurende remming van de celcyclus direct na activatie leidt tot verhoogde proliferatie en verbeterde differentiatie naar effector cellen. We onderzochten de mechanismen die deze verandering veroorzaken en ontdekten dat met name het metabolisme anders wordt gereguleerd in deze cellen. We toonden aan dat CD8<sup>+</sup> T cellen tijdens de remming van de celcyclus een verhoogde opname hadden van nutriënten zoals glucose en aminozuren. Daarnaast zagen we dat na het remmen van de celcyclus de cellen meer glucose konden omzetten om energie te produceren. Een andere interessante bevinding was dat geremde cellen een verhoogde productie van het cytokine IL-2 hadden. Met verschillende experimenten lieten we zien dat IL-2 erg belangrijk is voor proliferatie van de “energieke” CD8<sup>+</sup> T cellen. Tot slot hebben we onze bevindingen toegepast in een *in vivo* situatie, waarin we laten zien dat tijdelijke remming van de celcyclus van geactiveerde CD8<sup>+</sup> T cellen immunotherapie bij kanker kan verbeteren.

In **hoofdstuk 4** tonen we aan dat de combinatie van vaccinatie en chemotherapie met cisplatine en topotecan het tumor-dodende effect van CD8<sup>+</sup> T cellen versterkt. Zowel de overleving als de proliferatie van CD8<sup>+</sup> T cellen werden positief beïnvloed door deze combinatietherapie, wat resulteerde in een verandering in de CD8<sup>+</sup> T cel kinetiek en leidde tot een vertraagde contractiefase. Daarnaast onderzochten we de impact van deze combinatiebehandeling op de micro-omgeving van de tumor en ontdekten we dat myeloïde cellen een verhoogde expressie van het co-stimulerende molecuul CD70 hebben. Dit leidt tot CD70-gemedieerde verbeterde overleving van CD8<sup>+</sup> T cellen in de micro-omgeving van de tumor na de combinatiebehandeling met vaccinatie, cisplatine en topotecan.

In **hoofdstuk 5** bediscussiëren we dat een beter begrip van de regulatie van de celcyclus van CD8<sup>+</sup> T cellen essentieel is voor het immunologie veld. We laten zien dat onze bevindingen over de proliferatie van CD8<sup>+</sup> T cellen kunnen bijdragen aan het verbeteren van immunotherapieën in de kliniek. Daarnaast geven we voorbeelden hoe toekomstig onderzoek hieraan kan bijdragen.

