



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The power of help: mechanistic insights into CD4⁺ T cell differentiation in vaccination and cancer

Bosma, D.M.T.

Citation

Bosma, D. M. T. (2026, April 22). *The power of help: mechanistic insights into CD4⁺ T cell differentiation in vaccination and cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4302663>

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/1887/4302663>

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

Nederlandse samenvatting

De kracht van Hulp: mechanistische inzichten in CD4⁺ T-cel differentiatie na vaccinatie en in kanker

Het immuunsysteem bestaat uit een team van verschillende celtypen en moleculen die samenwerken om het lichaam te beschermen tegen ziekteverwekkers, zoals virussen en bacteriën. Dit team van cellen vormt een leger dat ziekteverwekkers kan aanvallen en het lichaam kan beschermen. Net als een goed leger bestaat het immuunsysteem uit meerdere onderdelen met verschillende taken; een deel van dat systeem reageert snel maar wat grover (“aangeboren afweer”), terwijl een ander deel (“adaptieve afweer”) langzamer op gang komt, maar veel preciezer werkt en een soort geheugen opbouwt. Dankzij dat geheugen kunnen we bij een volgende infectie veel sneller reageren. Hoe deze samenwerking precies verloopt, is van groot belang om beter te begrijpen hoe vaccinatie en kanker het afweersysteem beïnvloeden.

In dit proefschrift richt ik mij op een belangrijk onderdeel van het adaptieve afweersysteem, namelijk T-cellen. Er bestaan verschillende soorten T-cellen, waaronder CD4⁺ T-cellen, ook wel helper T-cellen genoemd, en CD8⁺ T-cellen, ‘vechters’ die geïnfecteerde of kankercellen kunnen doden. CD4⁺ T-cellen helpen andere immuuncellen beter te functioneren, vandaar de titel van mijn proefschrift; ‘de kracht van hulp’.

T-cellen gebruiken hun T-celreceptor (TCR) om kleine stukjes eiwit, die antigeen worden genoemd, te herkennen. Antigeen kan afkomstig zijn van verschillende bronnen, zoals virussen, voedsel of zelfs het lichaam zelf. T-cellen worden geactiveerd door andere immuuncellen, antigeen-presenterende cellen (APCs), die deze antigenen aan ze laten zien. Een belangrijke soort APCs zijn dendritische cellen (DCs), die tijdens een infectie vanuit het weefsel naar de lymfeknopen migreren. Lymfeknopen zijn een belangrijk onderdeel van het immuunsysteem, waar T-cellen vervolgens worden geactiveerd. De DC toont antigeen aan de T-cel, en geeft bovendien extra signalen via direct contact met een soort handdruk (costimulatie) en via boodschapperstoffen (cytokines). De signalen die de DCs overbrengen aan de T-cel bepalen hoe vervolgens de T-cel immuunreactie verloopt, en zijn dus van groot belang voor onze afweer.

De activatie van T-cellen door DCs is te vergelijken met een scholier (de T-cel) die les krijgt van een docent (de DC). Als de docent goed is, leert de scholier veel en ontwikkelt hij zich tot een goed opgeleide T-cel, een zogenaamde effector T-cel. Net als op school hebben niet alle scholieren dezelfde talenten: elke T-cel specialiseert zich in het ‘vakgebied’ waar hij het beste in is. Zo kunnen DCs als docent bepalen welke

richting CD4⁺ T-cellen opgaan, afhankelijk van het soort ziekteverwekker. Costimulatie en cytokines vormen hierbij de lesstof. De opleiding van T-cellen wordt differentiatie genoemd. Voor mijn onderzoek maakte ik gebruik van experimentele muismodellen voor vaccinatie en kanker om te onderzoeken hoe de differentiatie van CD4⁺ T cellen verloopt, en hoe zij andere immuuncellen helpen.

Hoofdstuk 1

In hoofdstuk 1 beschrijf ik de achtergrond en de inhoud van dit proefschrift, waar ik inga op de bestaande kennis en de openstaande vragen omtrent CD4⁺ T-celdifferentiatie en functie.

Hoofdstuk 2

In hoofdstuk 2 hebben we onderzocht hoe de opleiding van CD4⁺ T-cellen plaatsvindt. Met een muismodel voor DNA-vaccinatie volgden we stap voor stap hoe CD4⁺ T-cellen zich ontwikkelen tot twee belangrijke typen helpercellen: T-helper 1 (Th1)-cellen, die CD8⁺ T-cellen helpen, en T folliculaire helper (Tfh)-cellen, die B-cellen ondersteunen bij het maken van antistoffen. Goede hulp voor CD8⁺ T-cellen is belangrijk, zodat ze geïnfecteerde cellen of kankercellen kunnen doden, terwijl goede hulp voor B-cellen ervoor zorgt dat er goede antistoffen worden gemaakt die ziekteverwekkers neutraliseren en voorkomen dat die zich verder verspreiden. We ontdekten dat CD4⁺ T-cellen eerst een tussenvorm aannemen, een soort “voorloper” die kenmerken van zowel Th1 als Tfh cellen in zich heeft, voordat ze uiteindelijk functionele Th1 en Tfh cellen worden.

Hierna zijn we dieper gedoken in de opleiding van nog niet geactiveerde T-cellen naar ‘voorlopers’ van Th1 en Tfh cellen. Hiervoor onderzochten we de rol van verschillende APCs als docent en van costimulatie als de lesstof. We ontdekten dat de vorming van voorlopercellen afhankelijk is van het signaalmolecuul CD28, terwijl de verdere specialisatie tot Th1-cellen juist afhankelijk is van CD40-costimulatie en van een specifieke DC-soort, de cDC1. Voor Tfh-cellen spelen B-cellen en ICOS-costimulatie de belangrijkste rol.

Door te begrijpen hoe deze opleiding van T-cellen verloopt, kunnen we beter voorspellen welk type afweerreactie een vaccin of infectie oproept, en mogelijk kunnen we dit ook bijsturen. Dat opent de deur naar meer gerichte vaccins die optimaal zijn afgestemd op het bestrijden van specifieke ziekten of tumoren, of het ontwikkelen van therapieën die CD4⁺ T-cellen ondersteunen om hun opleiding tot volledig functionele helpers te voltooien.

Hoofdstuk 3

In hoofdstuk 3 onderzocht ik hoe CD4⁺ T-celactivatie de reactie van cellen van het aangeboren immuunsysteem beïnvloedt. Hierbij richtte ik me specifiek op de activatie van monocyten. Als gevolg van de vaccinatie die we gebruiken, komen monocyten naar de lymfeknoop om te helpen met de immuunreactie. Net als T-cellen veranderen deze monocyten tijdens de immuunreactie, en worden ze opgeleid tot monocyt-DCs (MoDCs).

Deze MoDCs kunnen de CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen ook helpen met hun opleiding. In tegenstelling tot normale DCs kunnen ze de T-cellen niet activeren, maar ze kunnen ze later in hun opleiding wel helpen om goede Th1 cellen of CD8⁺ vechter T-cellen te worden. Je zou ze dus kunnen zien als een docent in de bovenbouw; ze bouwen verder op de opleiding die de T-cellen in de onderbouw al hebben gevolgd. We konden deze rol aantonen doordat de T-celrespons aanzienlijk minder goed was wanneer we MoDC's weghaalden tijdens de immuunreactie.

CD4⁺ T-cellen hebben een helper functie, en die werd in dit hoofdstuk ook duidelijk. De vaccinatie op zichzelf zorgde al dat monocyten naar de lymfeknopen werden aangetrokken, maar als CD4⁺ T-cellen geactiveerd waren, dan werd dit effect veel groter. We laten uiteindelijk zien dat CD4⁺ T-cellen via CD40 costimulatie en via de cytokine IFN γ monocyten aantrek bevorderen, en dat ze de vorming van MoDCs versterken. Dit laat zien dat geactiveerde CD4⁺ T-cellen niet alleen hulp ontvangen van MoDCs, maar ook actief bijdragen aan het versterken van hun eigen differentiatie.

Dit hoofdstuk toont een activatiecirkel; geactiveerde CD4⁺ T-cellen versterken de reactie van MoDCs, die vervolgens op hun beurt weer de reactie van CD4⁺ en CD8⁺ T-cellen verbeteren. Aangezien monocyt-achtige cellen in de tumorcontext vaak juist een remmende werking hebben, geeft dit hoofdstuk inzichten in mogelijke therapieën om de reactie van monocyten en T-cellen te verbeteren.

Hoofdstuk 4

CD4⁺ T-cel hulp is cruciaal voor de effector- en geheugenontwikkeling van CD8⁺ 'vechter' T-cellen, en in hoofdstuk 4 onderzochten we hoe CD4⁺ T-cel hulp de differentiatie van CD8⁺ T-cellen beïnvloedt. Door gebruik te maken van twee verschillende vaccins konden we precies vaststellen waar en hoe CD4⁺ T-cel hulp van invloed was; vaccin 1 activeerde alleen CD8⁺ T-cellen, en vaccin 2 activeerde CD8⁺ en CD4⁺ T-cellen. Hiermee konden we onderzoeken wat er gebeurt als CD8⁺ T-cellen wel of geen hulp krijgen.

De differentiatie van CD8⁺ T-cellen heeft de afgelopen jaren veel aandacht gekregen, omdat CD8⁺ T-cellen kankercellen kunnen doden. Toch functioneren ze in veel gevallen niet goed in kanker, omdat ze bij langdurige stimulatie uitgeput raken. In deze uitgeputte staat verliezen ze hun vermogen om kankercellen aan te vallen en reageren ze ook niet meer op behandeling. Onderzoek heeft laten zien dat voordat CD8⁺ T-cellen ofwel functionele 'vechter' T-cellen worden ofwel uitgeput raken, ze in een tussenstadium bevinden. Dit tussenstadium wordt in het Engels 'stem-like' genoemd. Deze 'stem-like' cellen zijn zeer interessant, omdat dit de cellen zijn die reageren op bepaalde vormen van immunotherapie bij kanker.

We ontdekten dat CD8⁺ T-cellen die zonder hulp worden geactiveerd met vaccin 1 hun differentiatie niet volledig kunnen afronden en blijven steken in de 'stem-like' staat. We laten zien dat wanneer CD4⁺ T-cel hulp aanwezig is door vaccin 2, deze 'stem-like' cellen ook gevormd worden, maar dat ze vervolgens nog verder ontwikkelen tot functionele 'vechter' cellen. De cellen die zonder hulp geactiveerd waren zaten niet vast in de 'stem-like' staat, maar konden later nog geholpen worden en hun opleiding naar 'vechter' cellen afronden.

In kanker lijkt het er dus op alsof CD4⁺ T-cel hulp niet effectief wordt geleverd, anders zouden we in tumoren niet de uitgeputte, maar juist functionele CD8⁺ T-cellen terugvinden. Om dit te testen, hebben we een muizen tumorcellijn genetisch gemodificeerd zodat hij ook CD4⁺ T-cellen zou kunnen activeren. We zagen inderdaad specifieke activatie van CD4⁺ T-cellen, maar we zagen geen hulp die afgeleverd werd voor CD8⁺ T-cellen, wat aangeeft dat enkel activatie van CD4⁺ T-cellen niet voldoende is; de juiste communicatie tussen beide celtypen is essentieel.

Deze uitkomsten van dit hoofdstuk suggereren dat voor effectieve tumorcontrole door CD8⁺ T-cellen CD4⁺ T-cel hulp moet worden geoptimaliseerd, en benadrukken de noodzaak om te onderzoeken hoe deze CD4⁺ T-cel hulp binnen de tumor toch kan worden afgeleverd.

Hoofdstuk 5

Het immuunsysteem beschikt ook over regulerende mechanismen die auto-immuniteit of overmatige activatie voorkomen. Een belangrijk onderdeel hiervan zijn regulatorische T-cellen (Tregs), die immunoreacties onderdrukken. In hoofdstuk 5 onderzochten we hoe radiotherapie (RT) immunoreacties beïnvloedt in een kankermodel waarin lymfocyten zoals T-cellen niet in de tumor komen (lymfocytarm). We vonden dat RT kan leiden tot activatie van immuuncellen en tumorcontrole op een CD8⁺ T-celafhankelijke manier, maar dat deze respons wordt geremd door gelijktijdige

activatie van Tregs. In klinische context wordt RT vaak gecombineerd met anti-PD-1- of CTLA-4-immunotherapie, maar in ons model leidde deze combinatie juist tot versterkte Treg-activatie en dus meer immuunsuppressie. We toonden aan dat Tregs afhankelijk zijn van CD28-costimulatie via CD86, maar niet via CD80, en dat blokkade van CD86 de tumorcontrole verbeterde, mogelijk door verbeterde cDC-activering en CD8⁺ T-celresponsen. Deze bevindingen zijn klinisch relevant, aangezien RT en immunotherapie veelgebruikte kankertherapieën zijn en een zorgvuldige, rationele combinatie belangrijk is voor de behandeling van lymfocytarme tumoren.

Hoofdstuk 6

Tot slot bespreek ik in hoofdstuk 6 hoe de bevindingen uit hoofdstukken 2–5 zich verhouden tot de bestaande literatuur. Ik behandel hoe CD4⁺ T-celdifferentiatie wordt gereguleerd in de drainerende lymfeknoop, de aanwezigheid en functie van Th1/Tfh-voorlopers in verschillende contexten zoals virale infecties en kanker, de overeenkomsten tussen CD8⁺- en CD4⁺ T-celdifferentiatie, en hoe deze differentiatie in kanker verloopt. Tevens bespreek ik toekomstige therapeutische perspectieven en mogelijke combinatiestrategieën. Gezamenlijk bieden mijn bevindingen mechanistisch inzicht in de differentiatie van CD4⁺ T-cellen, hun rol in de optimalisatie van myeloïde en CD8⁺ T-celresponsen, en de costimulerende vereisten die zowel conventionele CD4⁺ T-cellen als Tregs aansturen bij vaccinatie en kanker.