



**Universiteit
Leiden**
The Netherlands

Therapeutic strategies to restore intratumoral immune activity in human cancer

Kaptein, P.

Citation

Kaptein, P. (2026, June 9). *Therapeutic strategies to restore intratumoral immune activity in human cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4305007>

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/1887/4305007>

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

Appendices

Nederlandse samenvatting

Curriculum Vitae

List of Publications

Dankwoord

Nederlandse samenvatting

Hoewel de rol van het immuunsysteem in het bestrijden van kanker al decennialang werd vermoed, is er pas recentelijk overtuigend bewijs geleverd. Er is ontdekt dat veel tumoren niet alleen kankercellen, maar ook een grote hoeveelheid immuun cellen bevatten. Vervolgens kwam het besef dat we deze immuun cellen geactiveerd kunnen worden om de tumor te vernietigen. Door de recentelijke klinische successen van immuuntherapie is het veld van immuun-oncologie naar de voorgrond geschoven. Immuuntherapieën, en in het bijzonder immuun checkpointremmers zoals anti-PD-1-antilichamen, worden nu ingezet voor de behandeling van steeds meer kankertypen. Daarnaast wordt deze vorm van behandeling steeds vaker toegepast in eerdere stadia van kanker, met indrukwekkende resultaten. Checkpointremmers worden momenteel geëvalueerd in een groot aantal klinische studies, zowel als monotherapie als in combinatie met andere behandelingen, waaronder andere immuuntherapieën en chemotherapieën.

Ondanks het succes van immuuntherapie reageert een aanzienlijk deel van de kankerpatiënten (nog) niet op deze behandeling. Het begrijpen van de mechanismen achter het reageren op de behandeling, en het ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor niet-reagerende patiënten, vormen daarom cruciale uitdagingen binnen het immuun-oncologieveld. Met mijn onderzoek heb ik een poging gedaan hieraan een bijdragen te leveren door:

1. Het onderzoeken van reacties op immuuntherapie in tumoren: Het analyseren van de initiële effecten van een checkpointremmer (anti-PD-1) in menselijke tumoren, met specifieke aandacht voor de rol van T-cellen. T-cellen zijn cruciaal in anti-tumor immuuntherapie omdat ze specifiek kankercellen kunnen herkennen en vernietigen, waardoor ze een sleutelrol spelen in de strijd tegen tumoren.
2. Het ontwikkelen van alternatieve immuun-strategieën: Het onderzoeken van potentiële behandelopties voor patiënten die niet reageren op anti-PD-1-therapie.

In dit proefschrift is er veel gebruikgemaakt van het *patient-derived tumor fragment* (PDTF)-platform dat in ons lab is ontwikkeld. Kort samengevat worden kleine driedimensionale fragmentjes van menselijke tumoren gebruikt, en deze werden in het lab behandeld met immuuntherapie. Hierdoor is het mogelijk om patiënt-specifieke reacties te analyseren in een omgeving die sterk lijkt op de oorspronkelijke tumorarchitectuur zoals deze voorkomt bij kankerpatiënten. Bovendien maakte het PDTF-platform het mogelijk om meerdere therapeutische interventies op één enkele tumor te evalueren. Hierdoor kan geobserveerd worden of een tumor die aanvankelijk niet reageert op een bepaalde therapie, alsnog kan reageren wanneer een aanvullende behandeling wordt toegevoegd. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat er een sterke correlatie is tussen de immuunreacties op anti-PD-1-behandeling die waargenomen worden in het lab, en de klinische uitkomsten die bij deze patiënten worden vastgesteld. Hierdoor is het PDTF-platform een waardevol instrument voor translationeel onderzoek.

In Hoofdstuk 2 worden de uitdagingen beschreven bij het voorspellen van of patiënten op immuuntherapie zullen reageren. We bespreken de huidige biomarkers – de indicatoren die gebruikt worden om te voorspellen of een patiënt zal reageren – en waarom deze op dit moment nog tekortschieten. Het immuunsysteem is complex, en veel factoren die bijdragen aan het succes van immuuntherapie worden nog niet goed begrepen. In dit hoofdstuk wordt besproken hoe nieuwe technieken en benaderingen, zoals het combineren van meerdere typen data, kunnen helpen om betere voorspellingen te doen. Het doel is om beter te begrijpen waarom het immuunsysteem in sommige patiënten faalt om kanker te bestrijden.

Voor de meeste vormen van immunotherapie is het cruciaal dat er T-cellen aanwezig zijn die de tumor daadwerkelijk kunnen herkennen. Veel T-cellen hebben deze capaciteit niet en dragen daardoor beperkt bij aan de immunorespons tegen kanker. In Hoofdstuk 3 wordt werk van andere onderzoekers besproken die zich richten op een manier om deze tumor-reactieve T-cellen te identificeren. Deze T-cellen zijn essentieel voor het aanvallen van kankercellen, maar komen vaak in zeer kleine aantallen voor in de tumoromgeving. Met behulp van een geavanceerde techniek, single-cell RNA sequencing (waarbij individuele cellen worden geanalyseerd), beschrijven we hoe zij genen geïdentificeerd hebben die specifiek zijn voor deze tumor-reactieve T-cellen.

Hoofdstuk 4 onderzoekt de werking van anti-PD-1-therapie in de tumoromgeving. Deze therapie helpt T-cellen die dysfunctional (of “uitgeput”) zijn geraakt door de strijd tegen kanker, opnieuw te activeren. We laten zien dat zowel CD4+ als CD8+ T-cellen (twee verschillende soorten immuun cellen) opnieuw geactiveerd kunnen worden door anti-PD-1. Uit onderzoek op celniveau blijkt dat deze therapie ervoor zorgt dat de subset van de meest uitgeputte, tumor-reactieve T-cellen activeert. Onze resultaten wijzen erop dat, als reactie op anti-PD-1, deze cellen een mechanisme activeren waarbij aanwezige onafgemaakte afweermoleculen in de cel snel worden afgemaakt en uitgescheiden, zodat ze direct hun anti-tumor taak kunnen vervullen. Dit leidt er niet alleen toe dat de T-cellen die al in de tumor aanwezig zijn beter gaan werken, maar misschien ook dat nieuwe, minder-uitgeputte T-cellen uit andere delen van het lichaam naar de tumor kunnen worden aangetrokken.

In de volgende twee hoofdstukken wordt gekeken naar alternatieven voor patiënten die niet reageren op anti-PD-1. In Hoofdstuk 5 wordt de potentie van het cytokine Interleukine-2 (IL-2), een van de eerste vormen van immunotherapie, getest voor tumoren die niet reageren op anti-PD-1. Deze studie werd ingegeven door de observatie dat in tumoren van melanoompatiënten die niet reageerden op checkpointremmers, lage niveaus van IL-2 vaak geassocieerd waren met het uitblijven van een succesvolle reactie op de therapie. IL-2 stimuleert de groei en activiteit van T-cellen, wat in het PD1F-model leidde tot meer responsen. IL-2 heeft echter bijwerkingen, zoals toxiciteit, die het gebruik ervan beperken. In Hoofdstuk 6 wordt gefocust op een nieuwe, gerichtere versie van IL-2 die specifiek werkt op CD8+ T-cellen in de tumor. Deze CD8+ T cellen zijn namelijk de meeste efficiënte en gerichte tumor-killers die ons immuunsysteem heeft. We observeerden dat de CD8-IL2-

behandeling deze T cellen sterk activeert, zonder activatie van cellen die verantwoordelijk zijn voor de bijwerkingen van de traditionele IL-2-behandeling.

Ten slotte analyseert Hoofdstuk 7 klinische samples van patiënten met mesothelioom (asbestkanker) die werden behandeld met een combinatie van een tyrosine-kinase-remmer en anti-PD-1 immunotherapie. We ontdekten dat de respons op deze behandeling samen leek te hangen met een toename van dysfunctionele CD8+ T-cellen. Dit is interessant, omdat mesothelioom minder genetische mutaties heeft dan andere kankers zoals melanomen, die vaak beter reageren op immunotherapie. Dit benadrukt de belangrijke rol van deze T-cellen in het succes van de behandeling.

In Hoofdstuk 8 doe ik een poging de resultaten van de verschillende hoofdstukken te verbinden, en bespreek ik hoe de bevindingen bijdragen aan het huidige begrip van hoe T-cellen kankercellen bestrijden als reactie op verschillende immuuntherapieën. Hierbij focus ik me op het feit dat dysfunctionele T-cellen misschien niet volledig functioneel zijn, en op verschillende manieren gereactiveerd kunnen worden door anti-PD-1 en (CD8-)IL-2. Samenvattend hoop ik dat dit werk nieuwe inzichten oplevert in hoe immuuntherapie werkt en hoe we deze verder kunnen verbeteren, met als uiteindelijk doel betere behandelresultaten voor kankerpatiënten.