



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Tumor tissue architecture, immune cells and molecular characteristics in relation to immune escape in colon cancer: what rises must fall

Zhu, H.

Citation

Zhu, H. (2026, July 9). *Tumor tissue architecture, immune cells and molecular characteristics in relation to immune escape in colon cancer: what rises must fall*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4307839>

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/1887/4307839>

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

Nederlandse Samenvatting

Dikkedarmkanker is een veelvoorkomende vorm van kanker met een wisselend ziekteverloop dat niet volledig kan worden verklaard door de traditionele manier van stadiëring. De immuunomgeving van de tumor en de presentatie van tumor-eiwitten (antigenen) via zogenaamde HLA-klasse I-moleculen spelen een sleutelrol bij de tumorgroei en de reactie op een behandeling. Tegelijkertijd is dikkedarmkanker een complex biologisch systeem waarin de erfelijke HLA-achtergrond van de patiënt, tumor-eigen processen en de lokale immuunomgeving op verschillende niveaus met elkaar in wisselwerking staan. Een systeembioologische benadering benadrukt dat deze wisselwerkingen leiden tot nieuwe eigenschappen, zoals effectieve immuuncontrole of juist het ontsnappen daaraan, die je niet kunt begrijpen door slechts naar één enkele marker te kijken. Het hoofddoel van dit proefschrift was om het inzicht in deze tumor-immuun-interacties bij dikkedarmkanker te vergroten door de ruimtelijke verdeling van T-cellen (afweercellen), de HLA-klasse I-expressie in weefsels en de erfelijke HLA-diversiteit te koppelen aan moleculaire kenmerken en de klinische uitkomst voor de patiënt. Het werk bouwt voort op een brede atlas van dikkedarmkanker, waarbij de immuunomgeving en specifieke HLA-eigenschappen niet afzonderlijk worden bestudeerd, maar in samenhang met elkaar en met andere tumorkenmerken.

Hoofdstuk 2 introduceert het systeembioologische kader voor het bestuderen van kanker en immuniteit. Het legt uit waarom modellen die zich beperken tot één enkele marker onvoldoende zijn voor complexe ziektebeelden. In plaats daarvan stelt het een geïntegreerde aanpak voor om interacties op meerdere niveaus met elkaar te verbinden: van genetische variaties en celnetwerken tot de immuunomgeving in het weefsel en de overleving van de patiënt. Dit kader beschouwt dikkedarmkanker als een dynamisch ecosysteem waarin de eigenschappen van de tumor zelf en de omgeving ervan samen bepalen of het immuunsysteem de tumor onder controle houdt of dat de tumor ontsnapt. Dit vormt de conceptuele basis van het proefschrift, waarbij wordt benadrukt dat de wefelselarchitectuur en antigeenpresentatie gezamenlijk moeten worden beoordeeld om de evolutie van de tumor te begrijpen.

Hoofdstuk 3 behandelt de ruimtelijke verdeling van verschillende groepen T-cellen (afweercellen) in dikkedarmkanker. Met behulp van geavanceerde weefselkleuringen werden verschillende typen afweercellen geïdentificeerd. Delende (Ki67+) en vernietigende (granzyme B+) T-cellen werden in kaart gebracht in relatie tot het tumorweefsel, het omliggende steunweefsel (stroma) en de groeirand, en gekoppeld aan immuun-gerelateerde genprofielen. Het bleek dat

deze actieve T-cellen zich verrijkten binnenin het tumorgebied, wat wijst op frequent direct contact met de kankercellen. Tumoren met een hoge immuunactivatie (een hoge ICR-score) lieten niet alleen meer T-cellen zien, maar ook een kortere fysieke afstand tussen deze T-cellen en de tumorcellen. Een hogere concentratie van regulerende T-cellen (CD3+FoxP3+) in het steunweefsel was bovendien gekoppeld aan een betere overleving. Deze bevindingen tonen aan dat de precieze locatie en de activatiestatus van afweercellen veel belangrijker zijn voor de immuunreactie en de overleving dan slechts de totale hoeveelheid aanwezige cellen.

Hoofdstuk 4 onderzocht de relatie tussen de aanwezigheid van HLA-klasse I op tumorcellen en de samenstelling van de afweercellen eromheen. In een grote, goed gedocumenteerde groep patiënten werd de weefselexpressie van klassieke (HLA-A, B, C) en niet-klassieke (HLA-E, F, G) moleculen gemeten en gecombineerd met tellingen van specifieke afweercellen. Een hoge expressie van klassiek HLA in combinatie met veel afweercellen (CD45+) resulteerde in een sterk actieve immuunomgeving en een veel gunstigere prognose. Tumoren waarbij de expressie van dit klassieke HLA verloren was gegaan of verminderd was, lieten een lagere immuuninfiltratie en een slechtere overleving zien. Niet-klassieke HLA-moleculen vertoonden een veel wisselender beeld en bleken afhankelijk te zijn van de specifieke weefselcontext. Deze waarnemingen ondersteunen een model waarin de presentatie van tumor-eiwitten via HLA en de aanwezigheid van een robuust afweerinfiltraat een gekoppeld systeem vormen dat gezamenlijk de uitkomst voor de patiënt bepaalt.

Hoofdstuk 5 richtte zich op de erfelijke diversiteit en de weefselexpressie van specifieke HLA-genen in dikkedarmkanker. Er werd gekeken naar de evolutionaire variatie (diversiteit) in de erfelijke HLA-A, -B en -C genen van de patiënt, wat een voorspeller is voor hoe breed het afweersysteem verschillende eiwitstukjes kan herkennen. Hoewel de meeste tumoren hun algehele HLA-expressie behielden, lieten gedetailleerde analyses met specifieke antistoffen zien dat specifiek verlies van HLA-B of HLA-C gepaard ging met verschuivingen in het immuunprofiel, waaronder een toename van neutrofielen (een bepaald type witte bloedcel). Daarnaast bleek een brede genetische diversiteit op met name het HLA-B gen sterk samen te hangen met actieve immuunprofielen in de tumor. Dit benadrukt dat de eigenschappen van specifieke HLA-genen essentieel zijn in hun interactie met het afweersysteem.

Overkoepelend (Hoofdstuk 3 tot en met Hoofdstuk 5) komen de ruimtelijke verdeling van T-cellen, de weefselexpressie van HLA-klasse I en de erfelijke HLA-diversiteit naar voren als sterk met elkaar verbonden factoren die gezamenlijk de immuunomgeving van de tumor vormen. De erfelijke HLA-

achtergrond bepaalt in potentie welke eiwitstukjes de tumor kan presenteren, de tumor-eigen processen bepalen of deze HLA-moleculen daadwerkelijk op het celoppervlak blijven, en lokale signalen sturen de ruimtelijke inzet en werking van de afweercellen in het tumorbed aan. Samen leiden deze processen tot verschillende immuunstatussen. Tumoren met behouden HLA-expressie, een brede HLA-B diversiteit, lokaal actieve T-cellen en een hoge ICR-score gaan vaak gepaard met een gunstigere overleving. Omgekeerd zijn tumoren met HLA-verlies op specifieke gen-locaties, afstandelijke afweercellen en een 'koud' immuunprofiel vaker gerelateerd aan een slechte uitkomst. Dit proefschrift biedt daarmee een geïntegreerd beeld waarin de HLA-achtergrond van de gastheer, de antigeenpresentatie door de tumor en de lokale ruimtelijke immuunomgeving gezamenlijk het klinische verloop van dikkedarmkanker bepalen. Uiteindelijk laat dit werk zien hoe deze geïntegreerde inzichten kunnen worden vertaald naar meetbare weefsel-biomarkers, wat een stevige basis biedt voor een betere indeling van patiënten en de ontwikkeling van toekomstige immuuntherapieën.