Universiteit
Leiden
The Netherlands

High-dimensional imaging of the HPV-induced tumor microenvironment to improve clinical outcomes

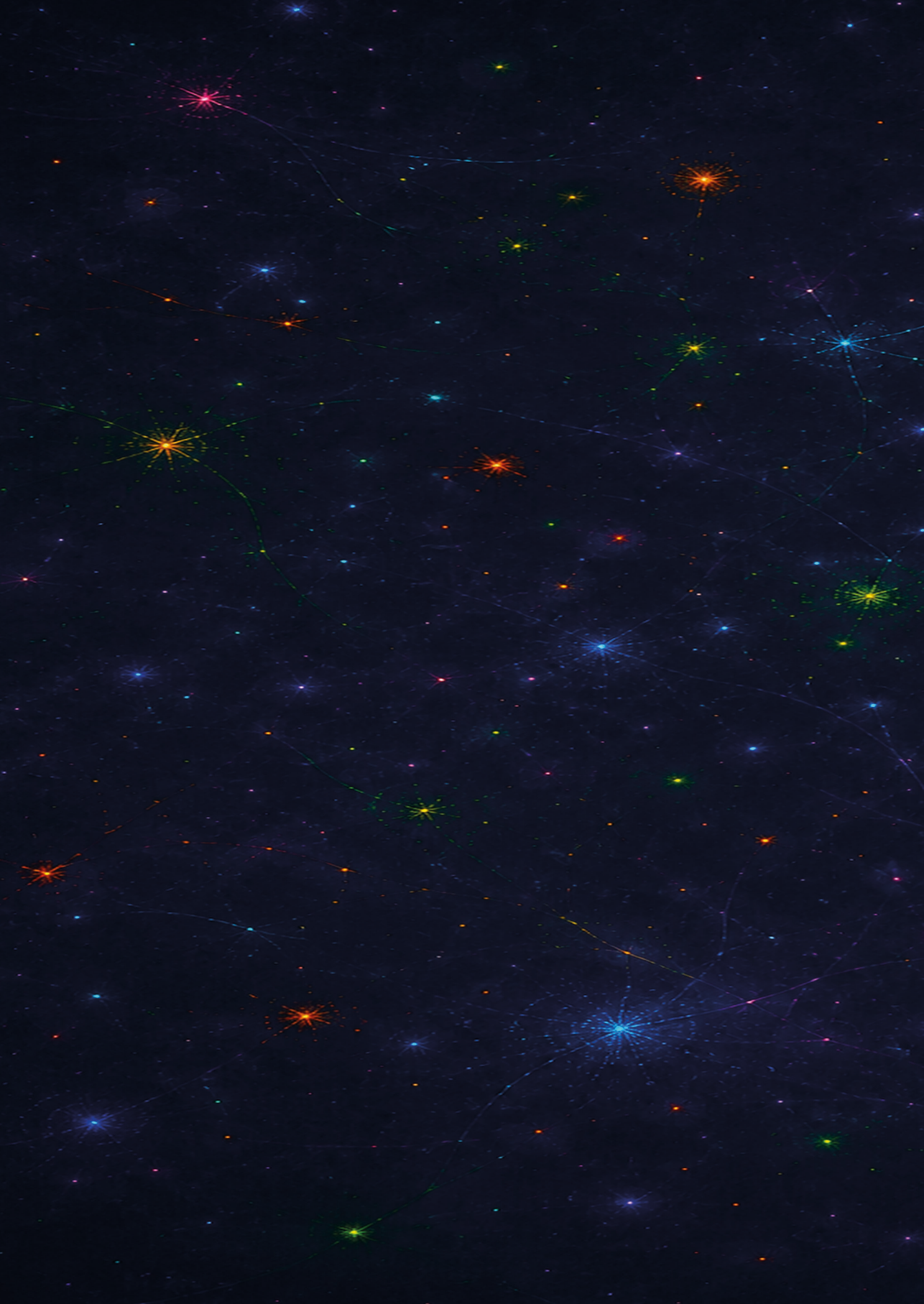
Abdulrahman, Z.

Citation

Abdulrahman, Z. (2026, September 3). *High-dimensional imaging of the HPV-induced tumor microenvironment to improve clinical outcomes*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4309067

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/1887/4309067

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



Chapter 10

Nederlandse samenvatting (Dutch summary)

Introductie

Het humaan papillomavirus (HPV) is een virus dat verschillende tumoren in het hoofd-hals en genito-anale gebied kan veroorzaken. HPV-geïnduceerde tumoren vormen wereldwijd een belangrijk gezondheidsprobleem. Hoewel profylactische vaccins effectief zijn in het voorkomen van nieuwe infecties, blijven jaarlijks miljoenen vrouwen en mannen wereldwijd gediagnosticeerd worden met HPV-geïnduceerde tumoren. De huidige behandelopties zijn voornamelijk chirurgisch en leiden tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit omdat er in gevoelig gebied wordt geopereerd (**hoofdstuk 1**).

Een beter begrip van de interactie tussen deze tumor cellen en hun omgeving is daarom essentieel voor de ontwikkeling van succesvolle, minder invasieve therapieën. Dit proefschrift richt zich op het ontrafelen van de micro-omgeving van HPV-geïnduceerde tumoren en het identificeren van (immunologische) biomarkers voor het voorspellen van respons op immuuntherapie en overleving. Door het integreren van cellulaire en spatiele analyses beoog ik met dit proefschrift bij te dragen aan de verdere ontwikkeling van therapie op maat voor patiënten met HPV-geïnduceerde tumoren, om zo hun overleving en kwaliteit van leven te kunnen verbeteren.

Deel I: immuuntherapie en de tumor micro-omgeving van HPV-geïnduceerde premaligniteiten

In het eerste deel van dit proefschrift wordt onderzocht hoe de compositie van de immuun micro-omgeving bijdraagt aan de effectiviteit van immuuntherapie bij HPV-geïnduceerde premaligne afwijkingen.

In **hoofdstuk 2** heb ik aan de hand van een systematische literatuuranalyse de bestaande kennis over de immuun micro-omgeving van vulvaire (pre) maligniteiten weergegeven. Deze studie toonde aan dat de micro-omgeving een dynamisch samenspel vormt tussen tumor cellen, stroma cellen en verschillende immuun cel populaties, en dat verstoringen hierin bijdragen aan de progressie van premaligniteit naar maligniteit. Dit hoofdstuk vormde de conceptuele basis voor de hypothese dat de toestand van de micro-omgeving vóór behandeling mede bepaalt of (immuun)therapie succesvol kan zijn.

Om deze hypothese te toetsen, heb ik in **hoofdstuk 3** de immuun micro-omgeving van vHSIL (vulvaire hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie) onderzocht bij patiënten die behandeld werden met een therapeutisch HPV16 vaccin, door multispectrale immunofluorescentie te gebruiken. We konden aantonen dat een pre-existente pro-inflammatoire micro-omgeving, gekenmerkt door de aanwezigheid van geactiveerde T cellen en antigeen-presenterende cellen, significant samenhing met het compleet kunnen klaren van de premaligne afwijking. Dit was een van de eerste studies die liet zien dat pre-existente lokale immuniteit een belangrijke biomarker is voor respons op therapeutische vaccinatie in vHSIL.

In **hoofdstuk 4** heb ik deze observatie uitgebreid door twee bestaande vormen van immuuntherapie bij vHSIL te vergelijken: therapeutische vaccinatie en topicale imiquimod (een Toll-Like Receptor 7 agonist). We vonden dat een gecoördineerde, pro-inflammatoire micro-omgeving met een nauwe interactie tussen $CD8^+$ T cellen, dendritische cellen en macrofagen geassocieerd was met complete respons op immuuntherapie. Verder zagen we dat het pre-existent hebben van pro-inflammatoire lymfoide cellen het belangrijkst was voor succesvolle behandeling met therapeutische vaccinatie, terwijl myeloide cellen het belangrijkst waren voor respons op imiquimod. Dit bevestigd dat het onderliggende werkingsmechanisme van de immuuntherapie dicteert wat pre-existent belangrijk is om te kunnen responderen.

Om het belang van de spatiele architectuur van de tumor micro-omgeving beter te begrijpen, heb ik in **hoofdstuk 5** single-cell spatial transcriptomics toegepast. Deze innovatieve en geavanceerde benadering maakte het mogelijk om cel fenotypes en interacties met ruimtelijke dimensies in kaart te brengen. We identificeerden specifieke spatiele ecosystemen, bestaande uit $CD8^+$ T cellen en antigeen-presenterende cellen, die vHSIL patiënten die respondeerden op therapeutische vaccinatie karakteriseerden.

In **hoofdstuk 6** heb ik onderzocht of bepaalde immunologische kenmerken van cHSIL (cervicale hooggradige squameuze intra-epitheliale laesie) de respons op imiquimod behandeling konden voorspellen. We hebben aangetoond dat een pro-inflammatoir immuun profiel samenhing met respons op imiquimod behandeling. Hiermee werden de conceptuele bevindingen uit de vulvaire studies bevestigd, wat wijst op gedeelde onderliggende immunologische principes tussen verschillende HPV-geïnduceerde afwijkingen.

Gezamenlijk tonen deze hoofdstukken in het eerste deel van dit proefschrift aan dat de effectiviteit van immuuntherapie in hoge mate bepaald wordt door de pre-existente immuun status van de tumor. Toekomstige strategieën zouden daarom gericht moeten zijn op het moduleren van de tumor micro-omgeving om de kans op succes van immuuntherapie te vergroten.

Deel II: overleving en de tumor micro-omgeving van HPV-geïnduceerde maligniteiten

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op HPV-geïnduceerde maligniteiten en onderzoekt welke immunologische kenmerken bijdragen aan de lange termijn overleving van deze patiënten.

In **hoofdstuk 7** heb ik aangetoond dat hoge infiltratie van monocyten in vulvacarcinoom een onafhankelijke prognostische factor is voor lange overleving. Deze observatie doorbrak het klassieke paradigma waarin monocyten en macrofagen primair als tumor bevorderend werden beschouwd. De data suggereren dat bepaalde monocyten populaties juist kunnen bijdragen aan een effectieve anti-tumor respons, mogelijk via versterking van T cel activatie en antigeenpresentatie.

Vervolgens onderzocht ik in **hoofdstuk 8** hoe tumor-specifieke T cellen bijdragen aan langdurige overleving bij hoofd-hals kanker patiënten. We vonden door het toepassen van high-dimensional imaging mass cytometry dat patiënten met een goede overleving een opvallende spatiele organisatie van immuun cellen vertoonden: T cellen en dendritische cellen vormden goed georganiseerde microaggregaten binnen deze tumoren. Deze microaggregaten bleken aangestuurd te worden door chemokines en bleken essentieel voor langdurige overleving. Dit inzicht benadrukt dat niet alleen de kwantiteit, maar vooral de spatiele organisatie van immuun cellen bepalend zijn voor adequate anti-tumor immuniteit.

De resultaten uit dit tweede deel van het proefschrift benadrukken dat spatiele interacties tussen immuun cellen en tumor cellen een sleutelrol spelen in de effectiviteit van anti-tumor immuniteit. Deze bevindingen bieden aanknopingspunten voor de ontwikkeling van therapieën die gericht de spatiele organisatie binnen tumoren kunnen beïnvloeden.

Conclusie en toekomstperspectief

Dit proefschrift beschrijft hoe de samenstelling en compositie van de immuun micro-omgeving bepalend zijn voor de uitkomst van immuuntherapie en de overleving bij HPV-geïnduceerde tumoren. Door toepassing van innovatieve imaging technieken zoals multispectrale immunofluorescentie, high-dimensional imaging mass cytometry en single-cell spatial transcriptomics zijn nieuw inzichten verkregen in de heterogeniteit van de micro-omgeving tussen patiënten en de klinische relevantie hiervan. De resultaten laten zien dat specifieke immunologische kenmerken voorspellend zijn voor respons op therapie en voor duurzame tumor controle.

Gezamenlijk leggen de bevindingen uit dit proefschrift de basis voor de ontwikkeling van biomarkers voor gepersonaliseerde behandeling van HPV-geïnduceerde (pre)maligniteiten; een paradigma verschuiving van een uniform behandelstrategie op basis van tumor type, naar een gepersonaliseerde behandelstrategie op basis van de micro-omgeving status van de individuele patiënt (**hoofdstuk 9**).

Toekomstige studies zouden zich moeten richten op de validatie van de geïdentificeerde immuun kenmerken en op de integratie van spatiele data met genomische en klinische informatie in een prospectieve setting. Door verdere toepassing van kunstmatige intelligentie en geautomatiseerde beeldanalyse kan de complexiteit van de tumor micro-omgeving nog beter gekarakteriseerd en begrepen worden.