



## Samenvatting van het proefschrift

J. van den Bulk  
*"Harnessing neoantigens for targeted cancer treatment"*

**Promotiedatum:** 6 maart 2024

**Universiteit:** Universiteit Leiden

**Promotor:**

Prof. dr. S.H. van der Burg

**Copromotores:**

Dr. N.F. de Miranda

Dr. ir. E.M.E. Verdegaal

De ontwikkeling van nieuwe behandelstrategieën is nodig om de overlevingskansen van laat stadium darmkankerpatiënten te verbeteren. Het aanwenden van het eigen immuunsysteem als therapie heeft de overlevingskansen van patiënten met verschillende tumortypen aanzienlijk verbeterd. Voor darmkankerpatiënten is het succes van immuuntherapie met anti-PD-1 echter beperkt tot een kleine groep patiënten die gediagnosticeerd worden met mismatch-repair deficiënte tumoren. Voor patiënten met mismatch-repair proficiënte tumoren is momenteel geen immuuntherapie beschikbaar en daarom zijn we juist voor deze patiëntengroep uit gaan zoeken of er aangrijpingspunten aanwezig zijn voor de ontwikkeling van nieuwe immuuntherapieën.

Met gebruik van tumorweefsel en bloed, afgestaan door patiënten met darm- ofwel rectumkanker, onderzochten we of het immuunsysteem van de patiënt in staat was de eigen tumor te herkennen. Daarbij keken we specifiek naar de herkenning van neoantigenen (tumor-specifieke antigenen) door CD4<sup>+</sup> en CD8<sup>+</sup> T cellen. Ondanks dat het aantal neoantigenen in mismatch-repair proficiënte tumoren erg laag is, vonden we in de helft van de patiënten neoantigen-specifieke T cellen. Tevens stelden we vast dat neoantigen-specifieke CD8<sup>+</sup> T cellen altijd de markers

CD39 en CD103 tot expressie brengen. Deze bevinding maakt het makkelijker om verder onderzoek te doen naar specifiek de neoantigen-specifieke T cellen. Daarnaast biedt het potentieel de mogelijkheid om een therapie zoals T cel transfusie te verbeteren door het product te verrijken met neoantigen-specifieke T cellen. Tot slot zagen we in een groep van acht patiënten dat per patiënt verschillende uitzaaiingen een groot aantal gelijke neoantigenen tot expressie brachten. Deze observatie ondersteunt het idee dat, ondanks de aanwezigheid van immuunsysteem ontwijkende veranderingen in tumoren, een neoantigen-gerichte therapie verschillende tumoren in het lichaam tegelijk kan targeten.

Deze bevindingen uit dit proefschrift onderschrijven de mogelijkheid om neoantigen-gerichte immunotherapie voor mismatch-repair proficiënte darmkankerpatiënten te ontwikkelen. Vervolg onderzoek zal uitwijzen of en op welke manier deze kennis tot klinisch profijt zal leiden.