

Geselecteerde T-celreceptor voorkomt graft-versus-hostziekte

Dr. Marten Dooper, wetenschapsjournalist

Toedienen van donor-T-cellen na een allogene stamceltransplantatie helpt de resterende maligne cellen op te ruimen. Echter, deze donorcellen kunnen zich ook richten tegen andere cellen van de ontvanger en zo graft-versus-hostziekte (GVHD) veroorzaken. Door de donor-T-cellen te voorzien van een geselecteerde receptor is GVHD te voorkomen. Dr. Mirjam Heemskerk, hoofd van het Laboratorium voor Experimentele Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden), geeft uitleg.

Een allogene stamceltransplantatie is niet meer weg te denken als behandeloptie voor patiënten met een kwaadaardige hematologische aandoening. De effectiviteit van een allogene stamceltransplantatie berust enerzijds op het herstel van de aanmaak van gezonde bloedcellen vanuit de stamcellen van de donor en anderzijds op het vernietigen van de na de inductietherapie eventueel resterende maligne cellen door de in een later stadium toegediende donor-T-cellen. “De donor-T-cellen, die HLA-gematcht zijn met de ontvanger, herkennen de maligne cellen van de patiënt op basis van *minor* histocompatibiliteitsantigenen als niet-lichaamseigen, waardoor zij een cytotoxische reactie tegen die maligne cellen ontwikkelen. Dit is het gewenste graft-versus-leukemie-effect”, aldus Mirjam Heemskerk.

“We gaan deze techniek eerst verder ontwikkelen voor gebruik in combinatie met de allogene stamceltransplantatie bij diverse vormen van leukemie”

Keerzijde van de medaille is echter dat de donor-T-cellen door diezelfde herkenning ook gezond, niet-hematologisch weefsel van de ontvanger als niet-lichaamseigen herkennen en aanvallen, waardoor graft-versus-hostziekte (GVHD) ontstaat. Acute GVHD presenteert zich klassiek in de eerste maanden na allogene stamceltransplantatie en is de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit na een allogene stamceltransplantatie.

T-celreceptor tegen HA-1H

“In theorie kun je GVHD voorkomen door de ontvanger donor-T-cellen te geven die gericht zijn tegen een antigeen dat uitsluitend voorkomt op de bloedcellen van de ontvanger”, legt Heemskerk uit. “Het eiwit HA-1H is zo’n antigeen. Het is een eiwit dat bij circa 30% van de mensen door HLA-A*02:01 tot expressie wordt gebracht op de verschillende bloedcellen. Uit een patiënt bij wie na allogene stamceltransplantatie een goed graft-versus-leukemie-effect ontstond, hebben we T-cellen weten te isoleren die een receptor tot expressie brachten die specifiek gericht is tegen HA-1H. Die receptor

hebben we weten te kloneren, zodat we die nu tot expressie kunnen brengen op donor-T-cellen. Dat maakt het mogelijk een patiënt die een allogene stamceltransplantatie heeft ondergaan te behandelen met donor-T-cellen die zijn uitgerust met de betreffende T-celreceptor tegen HA-1H, met als doel dat deze gemodificeerde T-cellen de kwaadaardige bloedcellen bij de patiënt kunnen opruimen. Waarbij de patiënt natuurlijk HA-1H-positief moet zijn en de donor HA-1H-negatief. De patiënt moet HA-1H-positief zijn anders herkennen de donor-T-cellen de maligne bloedcellen niet, en de donor-T-cellen moeten zelf HA-1H-negatief zijn om te voorkomen dat de donor-T-cellen elkaar vernietigen.”

Proof of principle

In een recent door het vakblad *Frontiers in Immunology* geaccepteerd artikel beschrijven Heemskerk en collega's dat de hierboven beschreven theorie in de praktijk ook werkt.¹ Dat wil zeggen, zij beschrijven de uitkomsten van een fase 1-studie die kan gelden als *proof of principle*. Heemskerk: “In deze studie laten we zien dat het inderdaad mogelijk is T-cellen uit de donor te isoleren, daarin de specifieke T-celreceptor tegen HA-1H tot expressie te brengen en deze cellen vervolgens veilig toe te dienen aan patiënten die een allogene stamceltransplantatie hebben ondergaan met stamcellen van diezelfde donoren. We hebben daarbij gebruikgemaakt van donor-T-cellen die gericht zijn tegen epstein-barrvirus (EBV) of cytomegalovirus (CMV), aangezien we daarvan weten dat zij uitsluitend reactief zijn tegen deze virussen en dus geen GVHD veroorzaken. Door deze T-cellen ook te voorzien van de receptor tegen HA-1H, richten ze zich behalve tegen EBV of CMV ook tegen de HA-1H-positieve maligne cellen van de ontvanger. Deze voorwaarde van de aanwezigheid van EBV/CMV-gerichte T-cellen beperkt overigens wel het aantal potentiële donoren.”

Vervolgstudie

De techniek blijkt dus veilig, waarmee de fase 1-studie een positief resultaat heeft behaald. Uiteindelijk is het echter natuurlijk de bedoeling dat de techniek ook effectief is, dat wil zeggen wel een graft-versus-leukemie-effect induceert, maar geen GVHD. “Dat hebben we in deze studie nog niet kunnen zien”, stelt Heemskerk. “De belangrijkste reden voor het ontbreken van het

graft-versus-leukemie-effect was het feit dat de patiënten behandeld zijn op een moment waarop hun ziekte onder controle was, namelijk acht en veertien weken na de allogene stamceltransplantatie. Zonder de aanwezigheid van het antigeen waartegen zij gericht zijn, raken de donor-T-cellen natuurlijk niet geactiveerd.

In een vervolgstudie gaan we de donor-T-cellen met HA-1H-receptor daarom pas toedienen als er weer sprake is van aantoonbare ziekte, dus hematopoëtische cellen die HA-1H tot expressie brengen. We combineren de toediening van de gemodificeerde donor-T-cellen dan met een lage dosis chemotherapie, waardoor de T-cellen extra geactiveerd zullen raken. Dat de toegevoegde donorcellen in de ontvanger geactiveerd kunnen raken, hebben we overigens wel in de fase 1-studie kunnen zien. Bij twee patiënten was sprake van een reactivering van EBV of CMV, wat gepaard ging met expansie van de donor-T-cellen.”

Andere toepassingen

Op basis van deze *proof of principle* is Heemskerk optimistisch over de potentiële klinische toepassingen van de techniek. “We gaan deze techniek natuurlijk eerst verder ontwikkelen voor gebruik in combinatie met de allogene stamcel-

transplantatie bij diverse vormen van leukemie. Eerst door donor-T-cellen uit te rusten met een receptor gericht tegen HA-1H, maar in een later stadium mogelijk ook met receptoren gericht tegen andere antigenen die specifiek zijn voor een bepaalde tumor. Maar daar hoeft het niet bij te blijven.

Deze techniek is in principe ook in een eerder stadium in te zetten bij hematologische maligniteiten. Zo kun je bijvoorbeeld de T-cellen van de patiënt zelf voorzien van een receptor die een specifiek tumorantigeen herkent en vervolgens de patiënt met deze gemodificeerde T-cellen behandelen. In dat geval is er wellicht geen allogene stamceltransplantatie meer nodig. Ten slotte kan deze techniek mogelijk ook ingezet worden bij solide tumoren. T-cellen kunnen in principe tumorweefsel op alle plaatsen in het lichaam bereiken en herkennen. Daarbij is het wel de vraag of de tumorgerichte T-cel in een solide tumor optimaal zijn cytotoxische activiteit ten toon zal kunnen spreiden. Maar misschien kan dan een combinatie met andere behandelingen, bijvoorbeeld immunotherapie, de effectiviteit verhogen.” ■

Referentie

1. Van Balen P, et al. *Front Immunol* 2020; accepted July 6.

Mirjam Heemskerk (foto: ©NFP Photography)

