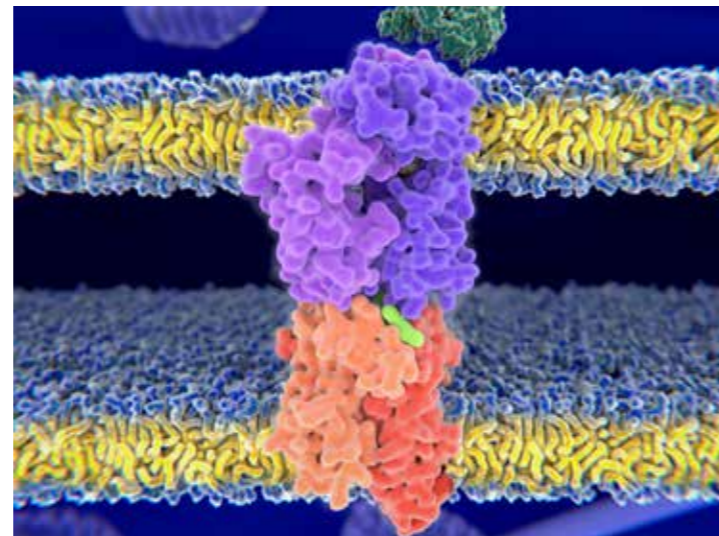


Behandeling met genetisch veranderde T-cellen

Het uit gezonde donoren vinden en identificeren van T-cellen die in staat zijn om de kwaadaardige cellen van de patiënt te doden, is niet eenvoudig. Er is soms langdurig onderzoek nodig om de juiste T-cel te vinden die de tumor kan aanvallen. Wanneer zo'n T-cel gevonden is, kan in het laboratorium van deze ene T-cel een grootschalig product worden gemaakt. De specifieke T-cel herkent namelijk zijn doelwitstructuur door middel van een zogenoemde specifieke T-cel receptor (TCR). Dit is een stukje eiwit op de celmembraan van de T-cel dat de werkzaamheid van de T-cel bepaalt. In het laboratorium is het mogelijk het genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de productie van zo'n TCR grootschalig te vermenigvuldigen, zodat het overgezet kan worden in T-cellen van de patiënt. Dit noemt men genterapie. Op deze manier wordt een product gemaakt in het laboratorium waarbij de afweercellen van de patiënt zodanig veranderd worden dat ze kwaadaardige cellen kunnen aanvallen.

In ons laboratorium zijn in de afgelopen jaren verschillende van deze TCR's geïdentificeerd, en een aantal hiervan is nu in ontwikkeling voor klinische toepassing. Onderzoekers in het laboratorium onder leiding van Mirjam Heemskerk en Marieke Griffioen werken nu met industriële partners samen om deze producten in de kliniek toe te gaan passen. Verschillende studies zijn recent gestart en de komende jaren zullen patiënten in studies worden behandeld.



T-cellen kunnen met hun T-celreceptor (paars) de doelwitstructuur (groen in oranje) op het oppervlak van cellen (geel/blauw) van de patiënt herkennen.

Behandeling van patiënten met kwaadaardige T-cel tumoren

Kennis op het gebied van de gezonde T-cel leidt ook tot inzichten die van belang zijn voor het ontstaan van en de behandeling van kwaadaardige T-celtumoren. T-celtumoren zijn relatief zeldzaam en divers van aard. Analyse van de gebeurtenissen in T-cellen die verantwoordelijk zijn voor de kwaadaardige ontaarding van de T-cel zal leiden tot de mogelijkheid deze verschillende kwaadaardige aandoeningen te behandelen met geneesmiddelen die specifiek gericht zijn op de afwijkingen in individuele patiënten. Recent is Ruben de Groen (Den Brinker fellowship) onder leiding van Joost Vermaat gestart met onderzoek naar deze tumoren.

De afdeling Hematologie van het Leids Universitair Medisch Centrum zoekt naar nieuwe wegen om de behandeling van patiënten met leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom effectiever te maken. Het gaat om tijdrovend en dus kostbaar onderzoek. De noodzakelijke extra middelen worden geworven door het Doelfonds Leukemie, dat deel uitmaakt van de Bontius Stichting. Deze stichting organiseert en coördineert alle fondsenwervende activiteiten ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek in het LUMC. Donaties die voor een specifiek project zijn bedoeld, komen uitsluitend daaraan ten goede. Dankzij onze ANBI-status zijn er aan giften fiscale voordelen verbonden.

T-cellen als levend geneesmiddel

LUMC Research Report november 2018

Doelfonds
Leukemie



Doelfonds Leukemie van de Bontius Stichting

Stafsecretariaat Hematologie
Leids Universitair Medisch Centrum
C2R-140 Postbus 9600
2300 RC Leiden
071 - 526 2271

www.doelfondsleukemie.nl
www.bontiusstichting.nl

IBAN NL35 INGB 0000 115111
t.n.v. Bontius Stichting –
Doelfonds Leukemie

Essentie van het onderzoek

Immuuntherapie met afweercellen van een gezonde donor speelt een grote rol bij de behandeling van patiënten met leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom. In het bijzonder na stamceltransplantatie blijken afweercellen van de stamcel donor een krachtige immunorespons te geven die leidt tot langdurige controle over de kwaadaardige aandoening. Na voorbehandeling met medicijnen om afstoting te voorkomen en de ziekte onder controle te krijgen, krijgen patiënten stamcellen van een familielid of van een niet-verwante donor. De stamcellen van de donor worden toegediend in de bloedbaan van de patiënt, en zorgen bij aankomst in het beenmerg voor de aanmaak van nieuwe bloedcellen. Uiteindelijk vormen de stamcellen op deze manier een nieuw gezond afweersysteem. Als de stamcellen in het beenmerg van de patiënt vervangen zijn door de gezonde versie van de donor, is het mogelijk om de kwaadaardige ziekte en infecties te bestrijden met afweercellen van de donor.

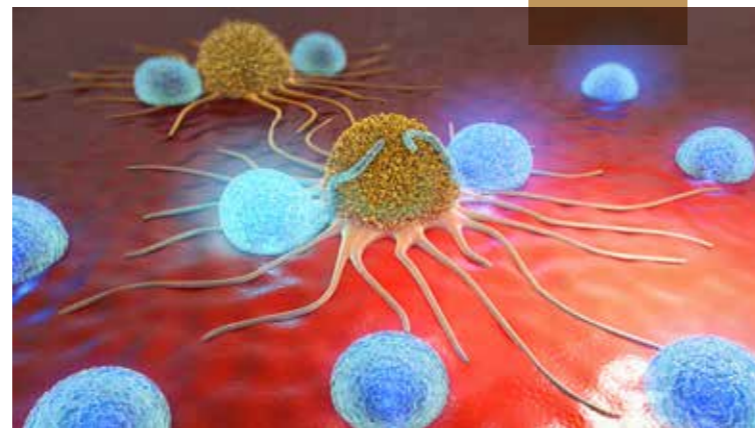
Afweer tegen virussen

Een bepaald soort afweercellen, die we T-cellen noemen, beschermt ons tegen virussen en andere ziekteverwekkers. T-cellen zijn in ons lichaam voortdurend op zoek naar afwijkende of geïnfecteerde cellen die opgeruimd moeten worden. T-cellen herkennen virus-geïnfecteerde cellen doordat zij iets 'lichaamsvreemds' hebben. In de eerste periode na een transplantatie heeft de patiënt een sterk verminderde afweer, omdat het nieuwe gezonde afweersysteem nog niet voltooid is. Het is dus van groot belang om de patiënt in deze periode te beschermen tegen virussen.

Afweer tegen de kwaadaardige cellen

Wanneer kwaadaardige cellen van de patiënt als 'lichaamsvreemd' worden herkend, kunnen zij door T-cellen worden vernietigd. Donor T-cellen doen dat, doordat zij de verschillen tussen patiënt en donor herkennen. Donor T-cellen kunnen na de transplantatie ook schade veroorzaken aan gezonde weefsels en organen van de patiënt. Dit noemen we graft-versus-host ziekte (GVHD). Vooral de huid, lever en darm zijn hier gevoelig voor en dit kan leiden tot ernstige complicaties en een verminderde kwaliteit van leven.

Wanneer de donor T-cellen de (kwaadaardige) bloedcellen van de patiënt aanvallen, ontstaat de gunstige reactie die graft-versus-leukemie/lymfoom (GVL) effect wordt genoemd. Gelukkig zijn de bloedvormende cellen van de patiënt waaruit de kwaadaardige aandoening is ontstaan het meest gevoelig voor donor T-cellen. Dit GVL-effect is de belangrijkste bijdrage aan het controleren van de kwaadaardige ziekte en noemen we immuuntherapie.



T-cellen vallen een afwijkende cel aan

STAND VAN ZAKEN

Timing van de behandeling met afweercellen van de donor

De medicijnen die de patiënt toegediend krijgt voorafgaand aan de transplantatie om afstoting te voorkomen en controle over de kwaadaardige ziekte te krijgen, richten ook tijdelijk schade aan aan de gezonde weefsels van de patiënt. Wanneer nu tegelijkertijd met het transplantaat T-cellen van de donor worden toegediend aan de patiënt, zullen zij de beschadigde cellen van de patiënt snel als lichaamsvreemd en schadelijk zien en die aanvallen. Dit leidt tot een grote kans op graft-versus-host ziekte. Als de T-cellen eerst worden verwijderd uit het transplantaat en later worden toegediend is de kans op deze complicatie kleiner.

De vraag is nu wanneer de T-cellen na transplantatie het best kunnen worden toegediend om een zo gunstig mogelijk effect te hebben met zo min mogelijk bijwerkingen. En of het mogelijk is om te voorspellen wat het effect zal zijn. Het onderzoek van Eva Koster (Landkroon fellowship) en Stijn Halkes is erop gericht om deze vragen te beantwoorden. Door zeer gedetailleerde gegevens van de patiënten die in de afgelopen jaren getransplanteerd zijn te combineren met laboratoriumuitslagen, konden zij laten zien dat drie tot zes maanden uitstel van de toediening van T-cellen gunstiger is. En ook dat de aanwezigheid van een gering aantal gezonde bloedvormende cellen van de patiënt bij toediening van de T-cellen voorspellend is voor het effect. Door hun bevindingen kan de toediening van donor T-cellen in de toekomst beter worden getimed en het effect beter worden voorspeld, zodat de behandeling veiliger en efficiënter kan worden. De onderzoekers gaan de komende tijd de gegevens van de toediening van donor T-cellen in de verschillende centra in Nederland vergelijken.



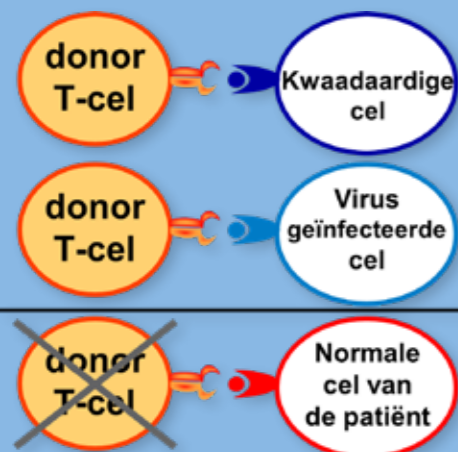
Behandeling van virusinfecties met donor T-cellen gericht tegen 3 virussen

Samen met internationale partners onderzoeken we of de afweer van patiënten vroeg na de stamceltransplantatie verbeterd kan worden met specifieke T-cellen van een donor. Deze cellen zijn in het laboratorium geïsoleerd en kunnen virussen bestrijden zonder graft-versus-hostziekte te veroorzaken. Eerder onderzoek van onze afdeling heeft al laten zien dat donor T-cellen die gericht zijn tegen de drie virussen die vaak ernstige complicaties geven na transplantatie (cytomegalovirus Epstein Bar virus, en adenovirus) uit het bloed van donoren gezuiverd kunnen worden en veilig aan patiënten kunnen worden toegediend. Bij een aantal patiënten werd hierdoor de immuniteit tegen de virussen hersteld.



In een nieuwe grote, door de EU gesubsidieerde, internationale studie met verschillende partners zal nu bestudeerd gaan worden wat de rol kan zijn van het toedienen van virus-specifieke T-cellen in de klinische zorg. Bij deze studie zullen de patiënten loten tussen het krijgen van virus-specifieke T-cellen of een placebo, om na te gaan of het toedienen van deze cellen daadwerkelijk bijdraagt aan betere en effectieve controle van het virus. Als dat het geval is, kan de behandeling breed worden ingezet in de standaard patiëntenzorg.

Tot nu toe worden de T-cellen van de stamcel donor gebruikt, omdat we weten dat dit veilig is. Soms is het echter niet mogelijk om virus-specifieke T-cellen te isoleren uit het bloed van de stamcel donor. Wesley Huisman onderzoekt in een project onder leiding van Inge Jedema of het mogelijk is om uit het bloed van gezonde bloeddonoren, afkomstig van de bloedtransfusiedienst van Sanquin, de juiste virus-specifieke T-cellen te isoleren om deze behandeling toch mogelijk te maken. Daarvoor moeten we uitzoeken wat de noodzakelijke overeenkomst moet zijn tussen deze '3e partij' T-cellen en de cellen van de patiënt en de stamcel donor. Het onderzoek van Wesley maakt het aannemelijk dat afweercellen van sommige donoren een grote kans op effect zullen hebben met een verrassend kleine kans op complicaties, afhankelijk van de weefseltypering van donor en patiënt. De voorspelbaarheid hiervan wordt nu verder uitgezocht. De verwachting is dat dit onderzoek binnen 1 tot 2 jaar zal leiden tot een nieuwe klinische studie waarbij ook de T-cellen van gezonde bloedbankdonoren gebruikt kunnen worden voor de behandeling van ernstige virusinfecties na transplantatie.



T-cellen als levend geneesmiddel

Donor T-cellen spelen na de transplantatie dus een essentiële rol bij de bescherming van patiënten tegen virussen en zijn van groot belang in de bestrijding van de kwaadaardige ziekte. Natuurlijk moet zo goed mogelijk worden voorkomen dat de donor T-cellen ernstige schade toebrengen aan weefsels en organen van de patiënt. Het onderzoek van de afdeling Hematologie van het LUMC is erop gericht om de immunologische behandeling te verbeteren door bijvoorbeeld de donor T-cellen op het juiste moment in te zetten. Daarnaast veranderen we in het laboratorium T-cellen in een levend geneesmiddel zodat ze veiliger en effectiever ingezet kunnen worden bij de behandeling van kwaadaardige bloedziekten.