



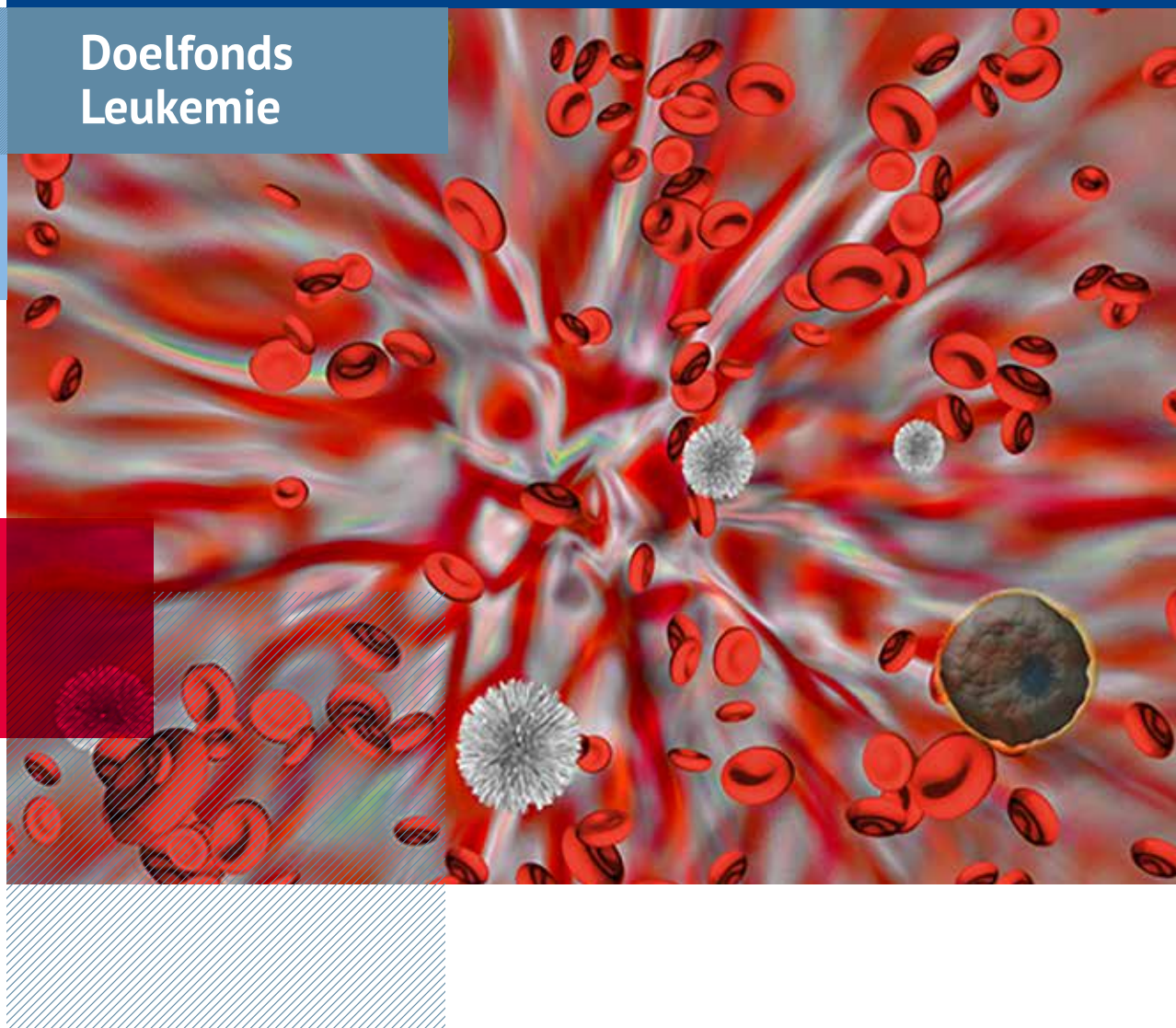
Bontius  
Stichting

LUMC Research  
Foundation

# T-cellen als levend geneesmiddel

LUMC Research Report december 2021

Doelfonds  
Leukemie



## Essentie van het onderzoek

Immuuntherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van kanker. Niet alleen afweercellen van de patiënt zelf, maar ook afweercellen van een gezonde donor worden ingezet bij de behandeling van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom. Na een stamceltransplantatie kunnen afweercellen van de stamceldonor een krachtige immuunrespons geven die leidt tot langdurige controle over de kwaadaardige aandoening.

Patiënten ontvangen bij de transplantatie stamcellen van een familielid of niet-verwante donor. De stamcellen zorgen vervolgens voor een nieuw en gezond afweersysteem in de patiënt. Als de stamcellen in het beenmerg vervangen zijn door de getransplanteerde cellen, kunnen kwaadaardige ziektes en infecties bestreden worden door afweercellen van de donor.

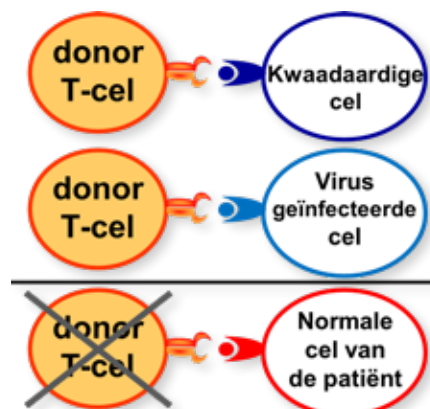
## Afweer tegen virussen

Bepaalde afweercellen, die we T-cellen noemen, beschermen ons tegen virussen en andere ziekteverwekkers. T-cellen zijn in ons lichaam voortdurend op zoek naar afwijkende of geïnfecteerde cellen die opgeruimd moeten worden. Ze 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 afweersysteem nog niet voltooid is. Het is dus van groot belang om de patiënt in deze periode te beschermen tegen virussen. Er zijn verschillende klinische studies gaande naar de effectiviteit van in het laboratorium bewerkte T-cellen die virussen kunnen herkennen en na toediening de patiënt kunnen beschermen totdat het afweersysteem zich weer heeft hersteld.

## Afweer tegen de kwaadaardige cellen

Ook kwaadaardige cellen van de patiënt kunnen worden aangevallen door donor T-cellen omdat ze genetisch verschillen met de patiënt als 'lichaamsvreemd' op de tumorcellen kunnen zien. In sommige gevallen kunnen donor T-cellen ook gezonde weefsels en organen van de patiënt aanvallen. Immuuntherapie met T-cellen vergt daarom sturing in een balans tussen effectiviteit en bijwerkingen.

Het onderzoek van de afdeling Hematologie is er met name op gericht om T-cellen in te zetten als 'levend geneesmiddel'. Door de cellen in het laboratorium te selecteren of te veranderen en de behandeling op de juiste manier te timen, kunnen T-cellen veiliger en effectiever worden ingezet bij de behandeling van kwaadaardige bloedziekten. Zoals we beschrijven in dit research report zoeken we naar nieuwe mogelijkheden om de behandeling met T-cellen als levend geneesmiddel te verbeteren.



## Rosa de Groot

Sinds 1 januari 2021 geef ik leiding aan het "GMP" team. Samen maken wij de cellulaire producten die als levende therapie worden ingezet om leukemie, lymfklierkanker, multipel myeloom en virusinfecties te bestrijden. Het mooie van deze levende geneesmiddelen is voor mij dat we patiënten behandelen door gebruik te maken van de eigen afweersystemen van donoren en patiënten.

Naast het maken van cellulaire producten als medicijnen, doen we ook onderzoek naar oorzaken waardoor levende geneesmiddelen wel of juist niet hun werk goed doen. Dat onderzoeken we door de cellen die het geneesmiddel vormen, heel gedetailleerd te karakteriseren en te vergelijken met de cellen die we terug kunnen vinden in patiënten die het geneesmiddel hebben gekregen. Deze informatie vergelijken we dan met het ziektebeloop van de patiënt na behandeling. De karakteristieken die nodig blijken te zijn voor effectiviteit kunnen we dan stimuleren en de eigenschappen die de effectiviteit remmen kunnen we juist verwijderen. Zo kunnen we het levend geneesmiddel verbeteren en nog effectiever maken.

# STAND VAN ZAKEN

## T-celreceptor (TCR) gentherapie

Eiwitten zijn belangrijke bouwstenen van menselijke cellen. Verschillende eiwitten hebben verschillende functies en zijn nodig voor de cel om te overleven en te kunnen functioneren. In cellen wordt een gedeelte van de eiwitten continu in kleine stukjes geknipt, ook wel peptiden genaamd, en in een bepaalde structuur, het HLA, naar het oppervlak van de cel gebracht. Eenmaal op het oppervlak kan het peptide in combinatie met het HLA door T-cellen herkend worden. Dit maakt onderdeel uit van de kwaliteitscontrole in ons lichaam, waarin ons afweersysteem constant op patrouille is om zieke cellen, die bijvoorbeeld door een virus geïnfecteerd zijn, te detecteren. Patrouillerende T-cellen hebben sensoren, T-celreceptoren, waarmee ze kunnen zien of vreemd peptide aanwezig is. Naast het herkennen van virus geïnfecteerde cellen, zijn sommige T-cellen in staat om kankercellen te herkennen.

In ons onderzoek zijn we in het bloed van gezonde donoren op zoek gegaan naar T-cellen die specifiek kankercellen herkennen. We hebben duizenden verschillende T-cellen getest en hebben diegene geselecteerd die een T-celreceptor hebben waarmee ze wel tumorcellen maar geen gezonde cellen herkennen. In het laboratorium kunnen we de genetische code van de T-celreceptoren van deze T-cellen bepalen. Dit stukje genetische informatie kunnen we overzetten naar T-cellen van iemand anders, dit heet gentransfer. De T-cellen krijgen door dit stukje genetisch materiaal de nieuwe T-celreceptor. Vervolgens testen we of de T-cellen met hun nieuwe T-celreceptor tumorcellen van een patiënt aan kunnen vallen.

Omdat iedere persoon en iedere tumor uniek is, kunnen we met één goede T-celreceptor slechts een deel van de patiënten behandelen. Het is bovendien van belang om de tumor met verschillende T-celreceptoren aan te vallen om de kans op resistentie te verkleinen.

We zijn erin geslaagd om een aantal veelbelovende T-celreceptoren te vinden. Deze receptoren herkennen peptiden afkomstig van een aantal verschillende eiwitten in verschillende HLA-structuren. Zo hebben we bijvoorbeeld T-celreceptoren gevonden die gebruikt kunnen worden om patiënten met multipel myeloom te behandelen. Deze T-celreceptoren herkennen peptiden van bepaalde immunoglobuline eiwitten die gemaakt worden door multipel myeloom cellen bij een deel van de patiënten. De komende tijd willen we de herkenning van deze T-celreceptoren nog meer in detail bestuderen en in samenwerking met partners de effectiviteit bepalen in klinische studies.



## Immuuntherapie tegen genetische afwijkingen in acute myeloïde leukemie

In patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) ontstaat in het bloed een ophoping van kwaadaardige voorlopers van bepaalde witte bloedcellen. Dit wordt veroorzaakt door afwijkingen in hun DNA. Door deze genetische afwijkingen delen de cellen snel en rijpen niet goed uit waardoor ze slecht functioneren. Gezonde bloedcellen worden door deze cellen verdrongen. Wij onderzoeken of immuuntherapie ingezet kan worden om deze afwijkingen in het DNA aan te vallen en op die manier AML te bestrijden.



Veel AML patiënten hebben een genetische afwijking in het NPM1-gen dat verantwoordelijk is voor de kwaadaardige ontanding. Wij zagen dat beschadiging van dit gen inderdaad leidde tot abnormale peptiden die in HLA op het oppervlak van AML-cellen gepresenteerd worden. We noemen deze afwijkingen neo-antigenen. Om te onderzoeken of deze eiwitfragmenten kunnen worden aangevallen door het afweersysteem, zijn wij op zoek gegaan naar T-cellen met specifieke receptoren die deze NPM1 neo-antigenen kunnen herkennen.

Uit een gezonde donor hebben wij een T-cel geïsoleerd met een specifieke receptor die een NPM1 neo-antigen herkent. Met één T-cel kunnen natuurlijk geen patiënten worden behandeld. Van deze T-cel hebben wij de T-celreceptor gekarakteriseerd en uiteindelijk overgebracht naar T-cellen van patiënten. Zo kan het afweersysteem van de patiënt de eigen AML-cellen vernietigen terwijl gezonde cellen onbeschadigd blijven. Volgend jaar start een klinische studie waarbij AML patiënten behandeld gaan worden met deze NPM1 T-celreceptor.

Omdat niet alle patiënten het NPM1 neo-antigen op hun AML-cellen presenteren is promovendus Nadine Struckman op zoek naar T-cellen die andere neo-antigenen kunnen herkennen. AML patiënten hebben ook vaak genetische afwijkingen in het RUNX1-gen. Nadine heeft RUNX1-specifieke T-cellen geïsoleerd en onderzoekt nu of de T-cel receptoren van deze cellen ook reactief zijn tegen AML. Hiermee hopen we immuuntherapie mogelijk te maken voor zoveel mogelijk AML patiënten.





## T-celtherapie na stamceltransplantatie

Het belangrijkste therapeutische effect van een stamceltransplantatie waarbij de patiënt stamcellen van een gezonde donor krijgt, wordt bereikt door een afweerreactie van donor T-cellen tegen de kwaadaardige cellen van de patiënt. Dit noemen we het Graft-versus-Leukemie (GvL) effect. Helaas kan deze afweerreactie ook tegen de gezonde weefsels van de patiënt gericht zijn, waardoor graft-versus-host-ziekte (GvHD) ontstaat. We weten dat het risico op GvHD direct na transplantatie het grootst is, omdat er dan veel weefselschade is door de voorbehandeling. Daarom wordt T-celdepletie toegepast. Hierbij worden de donor T-cellen grotendeels uit het transplantaat verwijderd. Hierdoor is het risico op GvHD veel kleiner, maar ook het GvL-effect. Om toch een GvL-effect te verkrijgen worden donor T-cellen een aantal maanden na transplantatie, wanneer de weefselschade hersteld is, alsnog toegediend door middel van een donorlymfocyteninfusie (DLI). Hierdoor kan wel een GvL-effect bereikt worden, maar met een lager risico op ernstige GvHD.

Toch zien we bij sommige patiënten ook na DLI ernstige GvHD ontstaan. Eva Koster (Landkroon fellowship) onderzoekt onder leiding van Stijn Halkes de effectiviteit van DLI's en probeert factoren te



identificeren die de balans tussen het ontstaan van GvHD en GvL na DLI bepalen. Ze heeft laten zien dat DLI's bij de meeste patiënten het gunstige GvL-effect kunnen bewerkstelligen. Welke factoren een rol spelen bij de ontwikkeling van GvHD na DLI, is afhankelijk van wanneer de DLI gegeven wordt. Bij DLI's die rond 3 maanden na transplantatie worden gegeven, vergroten bepaalde virusinfecties, die in die periode vaak optreden, het risico van GvHD. Deze virusinfecties spelen echter geen duidelijke rol meer als een DLI pas rond 6 maanden wordt gegeven. Op dat moment is vooral de aanwezigheid van nog overgebleven patiëntcellen in het beenmerg sterk voorspellend voor het ontstaan van GvHD. Naar aanleiding van deze resultaten is een landelijke studie opgezet waarbij ook in andere academische ziekenhuizen gekeken zal worden of deze factoren voorspellend zijn voor het ontstaan van GvHD of GvL na DLI. Dit is van belang omdat in ziekenhuizen verschillende transplantatietechnieken worden gebruikt en DLI op andere tijdstippen na de transplantatie gegeven wordt. De bevindingen uit het LUMC-onderzoek en de landelijke studie zullen ertoe leiden dat DLI's in de toekomst nog veiliger en efficiënter gegeven kunnen worden.

*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.*

## COVID-19-vaccinatie bij hematologische patiënten

De afgelopen tijd hebben we gezien hoe virussen grote schade kunnen aanrichten aan mensen en de maatschappij. Gelukkig zijn er veilige en effectieve vaccins ontwikkeld die ernstige complicaties aanzienlijk verminderen in gezonde mensen. Maar hoe zit dit bij mensen met leukemie en lymfklierkanker?

Om beter te begrijpen hoe effectief vaccins in deze groep zijn is het belangrijk om te kijken naar de ontwikkeling van immuniteit na vaccinatie. Immuniteit is complex en heeft meerdere belangrijke compartimenten die samen bescherming bieden. Momenteel wordt immuniteit met name gemeten aan de aanwezigheid en hoeveelheid antistoffen in het bloed na vaccinatie. Voor een volledig beeld moeten we ook naar de andere compartimenten kijken. Eén van de belangrijkste compartimenten zijn de T-cellen. T-cellen helpen de B-cellen om antistoffen te maken en ruimen de virusgeïnfecteerde cellen op, waardoor het virus zich niet meer kan vermeerderen. Het meten van T-cellen is lastiger dan het meten van antistoffen en wordt daarom niet routinematig gedaan.

Om een beter beeld van de vaccin geïnduceerde T-celimmuniteit te krijgen in patiënten met leukemie en lymfklierkanker, zijn Mirjam Heemskerk en Cilia Pothast met de andere academische centra in Nederland een onderzoek gestart. In deze studie is bloed verzameld na de 1e, 2e en 3e dosis COVID-19-vaccinatie van patiënten met leukemie en lymfklierkanker die op verschillende manieren worden behandeld. De T-cellen in het bloed worden gestimuleerd met kleine stukjes virus en vervolgens wordt gekeken hoe de T-cellen reageren op deze stukjes. Zo kan gemeten worden hoe de T-cellen reageren op vaccinatie en bepaald worden of dit vergelijkbaar is met gezonde mensen. Deze studie zal meer inzicht geven in hoe het afweersysteem zich ontwikkelt na COVID-19-vaccinatie in mensen met een verzwakt afweersysteem door leukemie en lymfklierkanker en door de verschillende behandelingen die deze patiënten ondergaan.

### 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](http://www.doelfondsleukemie.nl)  
[www.bontiusstichting.nl](http://www.bontiusstichting.nl)

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

[www.bontiusstichting.nl](http://www.bontiusstichting.nl)

Algemeen Nut  
Beogende Instelling

**ANBI**