

T-cellen als levend geneesmiddel

LUMC Research Report december 2020

Doelfonds
Leukemie



Essentie van het onderzoek

Immuuntherapie speelt een belangrijke rol in 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 tijdens de transplantatie stamcellen van een familielid of niet-verwante donor. Om te voorkomen dat de nieuwe cellen worden afgestoten door het lichaam, krijgt de patiënt medicijnen toegediend. De stamcellen zorgen vervolgens voor een nieuw en gezond afweersysteem in de patiënt. Als de stamcellen in het beenmerg van de patiënt vervangen zijn door de getransplanteerde cellen, zullen kwaadaardige ziektes en infecties bestreden worden door afweercellen van de donor.

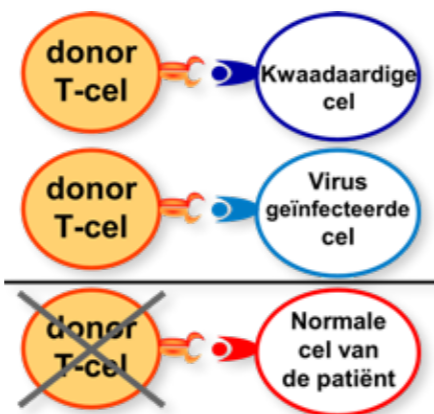
Afweer tegen virussen

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.

Afweer tegen de kwaadaardige cellen

Ook kwaadaardige cellen van de patiënt kunnen worden aangevallen door donor T-cellen doordat ze genetische verschillen tussen patiënt en donor als 'lichaamsvreemd' kunnen herkennen. In sommige gevallen vallen donor T-cellen ook gezonde weefsels en organen van de patiënt aan. Dit noemen we graft-versus-host ziekte (GVHD) en willen we natuurlijk voorkomen. 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 ingezet worden bij de behandeling van kwaadaardige bloedziekten. Hoe we stamceltransplantaties en de huidige inzet van afweercellen kunnen verbeteren wordt onderzocht door Eva Koster, met steun van het Landkroon Fellowship. Zoals we beschrijven in dit research report zijn we natuurlijk op zoek naar nieuwe mogelijkheden om de behandeling met T-cellen als levend geneesmiddel te verbeteren.



Time for a change: vertrek Inge Jedema

Na bijna 23 jaar met veel plezier gewerkt te hebben op de afdeling Hematologie aan de ontwikkeling van T-cellen als 'levend geneesmiddel' voor patiënten met hematologische ziekten, heb ik in maart van dit jaar toch besloten om mijn vleugels uit te slaan. Ik zal in het Nederlands Kanker Instituut – Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam – het 'NKI/AVL Center for Cellular Therapies' vorm gaan geven. Een prachtige ambitie en een kans voor mij om me verder te verbreden in het veld van de solide oncologie. Ik ben inmiddels in Amsterdam aan het werk, maar ik blijf samen met Fred Falkenburg de laatste stadia van onze promovendi de komende tijd begeleiden.

Ik wil u als donateurs van het Doelfonds Leukemie of het Doelfonds LUMC Kankerfonds bedanken voor uw bijdrage aan ons onderzoek de afgelopen jaren. De contacten met u allen tijdens de jaarlijkse bijeenkomsten en uw oprechte interesse in ons werk hebben me altijd enorm geïnspireerd. Ik had u graag nog een keer persoonlijk ontmoet, maar helaas is dat gezien de huidige COVID-19-maatregelen niet mogelijk. Maar de wereld is klein, dus wie weet kruisen onze paden zich weer op een later moment!

STAND VAN ZAKEN

T-cel receptor (TCR) gentherapie

Immuuntherapie is een behandeling waarbij het afweersysteem wordt ingezet om kanker te bestrijden. Recent is aangetoond dat genetisch veranderde T-cellen van de patiënt zelf, effectief kunnen zijn bij sommige vormen van leukemie, lymfklierkanker en multiple myeloom. Omdat deze T-cellen lang aanwezig kunnen blijven in de patiënt en zich kunnen vermenigvuldigen noemen we deze therapie ook wel een 'levend geneesmiddel'. Helaas blijkt dat niet alle patiënten reageren op deze therapie en dat de ziekte na enige tijd weer kan terugkeren omdat niet alle kwaadaardige cellen worden uitgeroeid. Het arsenaal aan genetisch veranderde T-cellen moet daarom sterk worden uitgebreid.

T-cellen herkennen met een specifieke herkenningsstructuur, de T-cel receptor (TCR), stukjes eiwit die door de kankercel worden gemaakt en in zogenaamde HLA-moleculen op het oppervlak van de cel worden gepresenteerd. Wanneer we een geschikte TCR vinden die gebruikt kan worden voor immuuntherapie, kunnen wij deze door middel van gentherapie in het laboratorium overzetten naar T-cellen van de patiënt. Hierdoor kunnen veel T-cellen worden gemaakt die kankercellen opsporen en opruimen.

De afgelopen jaren heeft de groep van Mirjam Heemskerk diverse nieuwe tumorspecifieke TCRs geïdentificeerd. Deze TCRs kunnen verschillende soorten leukemie, lymfoom en multiple myeloom in het laboratorium herkennen. Daarnaast hebben we ook interessante TCRs gevonden tegen ovariumkanker en prostaatkanker. De tumorspecifieke TCRs laten in preklinische modellen zien dat zij actief kankercellen kunnen aanvallen en opruimen. Er zijn ook

HLA-DP als doelwit voor donor afweercellen

Na stamceltransplantatie moeten T-cellen van de donor ervoor zorgen dat de kwaadaardige tumorcellen worden herkend en vernietigd. Wanneer T-cellen van de donor de bloedvorming van de patiënt aanvallen met als onderdeel daarvan de kwaadaardige aandoening, is dat effectief. Voorkomen moet worden dat andere gezonde weefsels van de patiënt aangevallen worden.

Wat een T-cel precies zal herkennen, hangt af van de T-cel receptor. Dit is het specifieke deel van de T-cel dat een doelwitstructuur herkent op de cel die aangevallen moet worden.



al verschillende testen gedaan om de veiligheid van deze TCRs te waarborgen, omdat het belangrijk is dat we zeker weten dat deze TCRs veilig zijn voordat ze in klinische studies worden gebruikt. Een aantal TCRs die heel specifiek alleen de tumorcellen herkennen, zijn nu in ontwikkeling of zullen we in de toekomst gaan testen in klinische studies, waarin patiënten met leukemie, lymfoom, multiple myeloom, ovariumkanker of prostaatkanker worden behandeld. De eerste klinische studie met TCR-gentherapie is al van start gegaan in het LUMC.

Zo'n doelwitstructuur bestaat uit een stukje eiwit in een HLA-molecuul. HLA-moleculen kunnen aanzienlijk verschillen tussen individuen. De beste donor is een donor die zoveel mogelijk dezelfde combinatie van HLA-moleculen (we noemen dit de weefseltyping) heeft als de patiënt.

Maar zelfs als een donor wordt gezocht die zoveel mogelijk dezelfde weefseltyping heeft, blijkt in 80% van de gevallen er een onderdeel van de weefseltyping te zijn die toch nog verschilt tussen donor en ontvanger. Dit type HLA-moleculen (HLA-DP) komt vooral voor op bloedvormende cellen, inclusief de kwaadaardige cellen en is daarom een goed doelwit om door donor T-cellen aangevallen te worden.

Sebastian Klobuch is op zoek naar specifieke verschillen tussen het HLA-DP van patiënt en donor. Hij zoekt naar verschillen die T-cellen herkennen, zodat ze ingezet kunnen worden om alleen de bloedvorming van de patiënt aan te vallen, inclusief de kwaadaardige leukemiecellen, zonder schade toe te brengen aan gezonde weefsels van de patiënt.

Als die gevonden zijn, kunnen de T-cel receptoren, die het gewenste HLA-DP met het juiste stukje eiwit erin herkennen, worden nagemaakt. Deze T-cel receptoren kunnen dan worden overgezet naar andere T-cellen, waardoor er veel T-cellen ontstaan die de ziekte na transplantatie kunnen aanvallen. Zo wordt door middel van T-cel receptor gentherapie de afweerreactie tegen de kwaadaardige aandoening sterker, zonder dat graft-versus-host ziekte ontstaat.

Immuuntherapie tegen genetische afwijkingen in acute myeloïde leukemie

Acute myeloïde leukemie (AML) wordt veroorzaakt door mutaties in voorlopercellen van witte bloedcellen in het beenmerg. Deze mutaties zorgen voor kleine veranderingen in bepaalde eiwitten die de kwaadaardigheid van AML bepalen. Op de leukemiecellen kunnen kleine stukjes van deze veranderde eiwitten door HLA-moleculen op de celwand worden gepresenteerd. We noemen deze kleine stukjes neo-antigenen. Omdat deze neo-antigenen niet op gezonde cellen voorkomen, zijn ze zeer geschikt om specifiek aan te vallen met immuuntherapie, zonder dat gezonde weefsels worden beschadigd. Omdat T-cellen vreemde stukjes eiwit in HLA-moleculen op de celwand kunnen herkennen, zijn we op zoek naar T-cellen die specifiek neo-antigenen herkennen.

In onze zoektocht is het belangrijk om te weten of neo-antigenen ook echt voorkomen in HLA-moleculen op de celwand van de kwaadaardige cellen. Om dit te onderzoeken hebben we zeer grote aantallen leukemiecellen nodig. Er zijn tientallen verschillende mutaties die tot leukemie kunnen leiden. Het is daarom niet goed mogelijk om van al deze verschillende vormen van leukemie voldoende aantallen cellen van patiënten te verkrijgen om deze studies te doen.



Rob de Jong is researchanalist in ons laboratorium. Door middel van een truc maakt hij in het laboratorium kunstmatig leukemiecellen die niet één, maar heel veel verschillende mutaties bevatten. Hij doet dat door de mutaties in het laboratorium na te maken en met gentransfer over te zetten in cellijnen, die tot grote aantallen zijn op te kweken. Op deze manier is het mogelijk om met een beperkt aantal cellijnen veel mutaties te bestuderen en te onderzoeken of deze mutaties neo-antigenen kunnen vormen die door T-cellen herkend worden. Voor sommige neo-antigenen zijn al T-cellen gevonden. Deze T-cellen worden gebruikt voor het ontwikkelen van immuuntherapie tegen AML.

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.



Afweercellen tegen virussen uit het bloed van gezonde bloedbankdonoren

Tijdens zijn promotieonderzoek heeft Wesley Huisman in samenwerking met Sanquin Bloedvoorziening in Amsterdam het repertoire aan afweercellen tegen verschillende virussen uitgebreid in kaart gebracht. Uit het bloed van gezonde bloedbankdonoren heeft hij een groot aantal T-cel populaties geïsoleerd die gericht zijn tegen het cytomegalovirus (CMV), het Epstein Barr virus (EBV) of het adenovirus (AdV). Dit zijn virussen die ernstige complicaties kunnen geven bij patiënten na transplantatie.

In dit onderzoek is gekeken naar verschillende aspecten van de virus-specifieke T-cel populaties, zoals hun functionaliteit en hoe vaak ze in donoren voorkomen. Daarnaast is ook uitgebreid gekeken naar het potentiële risico om ongewenste bijwerkingen te geven wanneer ze toegediend zouden worden als 'levend geneesmiddel' aan niet-verwante patiënten. We ontdekten dat er wetmatigheden zitten in het risico dat virus-specifieke T-cellen van bepaalde donoren kruisreactiviteit kunnen geven tegen cellen van patiënten. Dit verschil is namelijk aanzienlijk voor donoren met bepaalde weefseltyperingen. Deze vinding maakt dat we een betere selectie kunnen maken van geschikte bloedbankdonoren voor de isolatie van virus-specifieke T-cellen voor toepassing bij patiënten.

De financiële bijdrage van de Stichting Den Brinker aan het Doelfonds Leukemie van de Bontius Stichting heeft deze analyses mede mogelijk gemaakt.

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

www.bontiusstichting.nl

Algemeen Nut
Beogende Instelling

ANBI