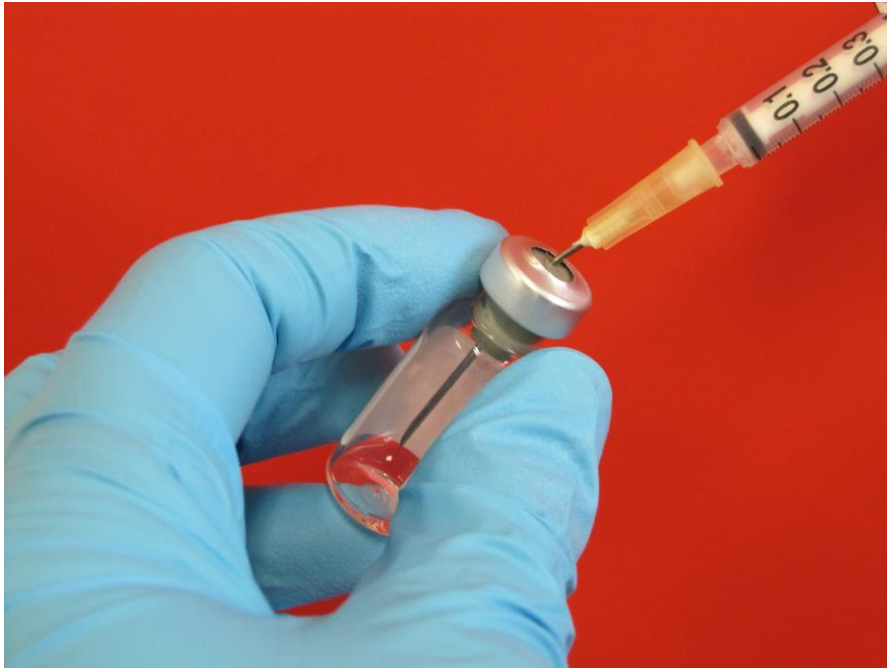




BONTIUS STICHTING
Doelfonds Leukemie

LUMC Research Report november 2013



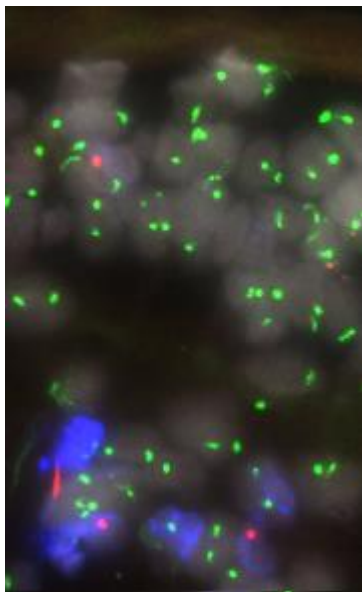
T-cellen als levend geneesmiddel

De diagnose leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom heeft een enorme impact op het leven van een patiënt en zijn of haar naasten. De afdeling Hematologie van het Leids Universitair Medisch Centrum maakt zich sterk voor betere behandelmethodes en werkt daarvoor samen met onderzoekers uit binnen- en buitenland. Het doelgericht inzetten van afweercellen van donoren als levend geneesmiddel tegen kwaadaardige cellen vormt de basis voor wetenschappelijk onderzoek en nieuwe therapieën. ►►

Essentie van het onderzoek

STAMCEL TRANSPLANTATIE

De afdeling Hematologie van het LUMC behandelt patiënten met leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom met stamceltransplantaties. De behandeling in de eerste fase is erop gericht om met medicijnen de kwaadaardige cellen zo volledig mogelijk te vernietigen. Vervolgens krijgen patiënten gezonde stamcellen toegediend van een donor. Dat kan een familielid zijn of een niet-verwante donor. De toegediende stamcellen zorgen voor nieuwe bloedcellen voor de patiënt en daarmee voor een gezond afweersysteem. T-cellen van de donor hebben in de behandeling van de patiënt een belangrijke taak. Deze afweercellen hebben namelijk het vermogen om kwaadaardige cellen in de patiënt op te sporen en uit te schakelen. Ze spelen een essentiële rol in het uiteindelijke succes van de nieuwe therapieën die het LUMC ontwikkelt.



Zichtbare afweercellen (blauw) van een mannelijke donor in de weefsels van een vrouwelijke patiënt na de allogene stamceltransplantatie. Door de sekse-specifieke chromosomen te kleuren, onderscheiden we cellen van de donor (1 groen X chromosoom en 1 rood Y chromosoom) en cellen van de patiënt (2 groene X chromosomen).

AFWEER TEGEN VIRUSSEN

T-cellen zijn noodzakelijk omdat zij ons beschermen tegen virussen en andere ziekteverwekkers. Sommige virussen waarmee mensen met een gezond afweersysteem goed mee om kunnen gaan, kunnen bij patiënten met een sterk verminderd afweersysteem voor ernstige complicaties zorgen. Na de uitgebreide voorbehandeling van de patiënten, voorafgaand aan de transplantatie, moet dan ook de afweer tegen virussen zo snel mogelijk weer op peil

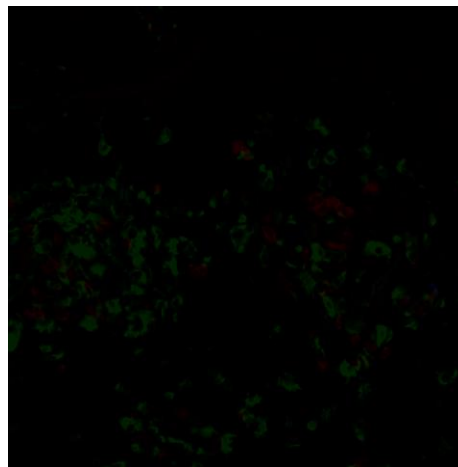
worden gebracht. De T-cellen van de donor kunnen deze taak vervullen.

AFWEER TEGEN DE KWAADAARDIGE CELLEN

De T-cellen van de donor kunnen niet alleen een afweerreactie uitvoeren tegen virussen, ze zijn ook in staat kwaadaardige cellen van de patiënt als 'lichaamsvreemd' te herkennen. Dit komt vooral doordat de donor en de patiënt genetisch verschillend zijn. Deze genetische verschillen zorgen ervoor dat de T-cellen van de donor bepaalde doelwitstructuren kunnen herkennen die zich bevinden op de kwaadaardige cellen van de patiënt. Hierdoor kan de afweerreactie van de T-cellen van de donor zich richten op deze cellen. We noemen dit het 'graft-versus-leukemie/lymfoom' (GVL) effect. De behandeling is bedoeld om dit effect te bereiken.

AFWEER TEGEN NORMALE CELLEN IN WEEFSELS EN ORGANEN

Helaas kunnen de T-cellen van de donor ook een afweerreactie veroorzaken tegen normale cellen in de weefsels (o.a. de huid) en organen van de patiënt. Ook deze cellen hebben bepaalde structuren op hun oppervlak die de donor T-cellen als 'lichaamsvreemd' kunnen zien. Dit wordt ook wel een omgekeerde afstotingsreactie genoemd, ofwel 'graft-versus-host-ziekte' (GVHD). GVHD kan voor ernstige complicaties en een verminderde kwaliteit van leven zorgen.

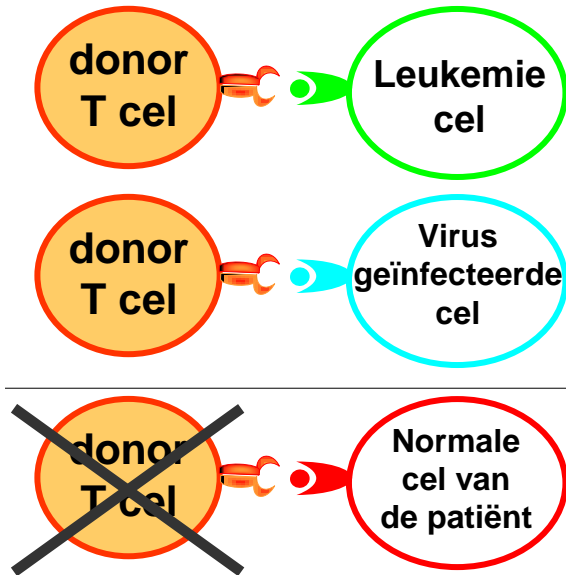


Donor T-cellen (rood en blauw) herkennen een doelwit (groen) in de huid van de patiënt en veroorzaken GVHD. De paarse laag bovenaan is de opperhuid.

T-CELLEN ALS LEVEND GENEESMIDDEL

T-cellen van de donor zijn dus aan de ene kant nodig voor bescherming van de patiënt tegen virussen en voor de bestrijding van de kwaadaardige ziekte. Maar ze kunnen ook ernstige schade veroorzaken als ze zich richten tegen normale weefsels en organen van de patiënt. De T-cellen die worden ingezet als nieuw levend geneesmiddel moeten alleen het gunstige effect geven.

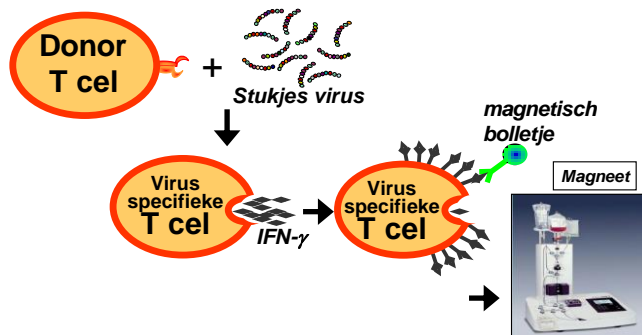
Stand van zaken



Het doel van de nieuwe strategieën is om in het laboratorium T-cellen te selecteren die het gewenste effect geven, terwijl we de T-cellen met het ongewenste effect eruit filteren.

Behandeling met virusspecifieke T-cellen

Inmiddels zijn elf patiënten met een langdurige virusinfectie na stamceltransplantatie behandeld met virusspecifieke T-cellen. Onderzoekers van het LUMC ontwikkelden deze 'cellen op maat' in een eigen laboratorium. In onderstaand figuur staat het proces schematisch weergegeven.

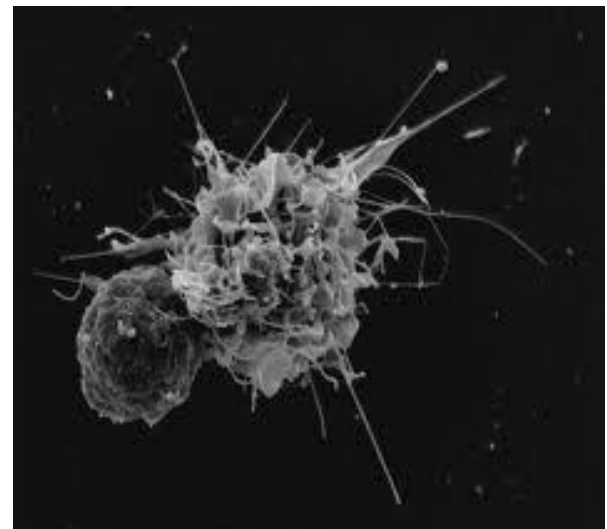


In het laboratorium confronteren de onderzoekers T-cellen van de donor met virusdeeltjes. Bij herkenning produceren T-cellen een eiwit (IFN γ) dat direct gevangen wordt op hun celoppervlak. Vervolgens voegen de onderzoekers magnetische bolletjes toe die zich binden aan de T-cellen met het IFN γ -eiwit op het celoppervlak. Met een magneet scheiden ze vervolgens deze virusspecifieke cellen van de overige T-cellen.

Na toediening van de virusspecifieke T-cellen verdween het virus uit het bloed van de patiënten zonder dat dit graft-versus-host-ziekte veroorzaakte. Dat is een prachtig resultaat. Na behandeling van 15 personen binnen deze studie, bekijkt de afdeling Hematologie of deze methode als standaard behandeling ingezet kan worden na transplantatie.

Behandeling van patiënten met chronische lymfatische leukemie met leukemie-reactieve T-cellen na stamceltransplantatie

In deze studie behandelt het LUMC patiënten met chronische lymfatische leukemie die na de transplantatie nog steeds kwaadaardige cellen in hun lichaam hebben. In het laboratorium worden daarvoor leukemie-reactieve donor T-cellen geproduceerd. Bij deze ziekte is het een groot probleem dat de donor T-cellen vaak moeilijk de kwaadaardige cellen van de patiënt herkennen. Daardoor komt er geen effectieve afweerreactie op gang. In deze studie bewerken de onderzoekers de leukemiecellen zodanig dat ze beter door de donor T-cellen kunnen worden herkend.



Een donor T-cel herkent een in het laboratorium veranderde leukemiecel.

Vervolgens selecteren de onderzoekers de specifieke donor T-cellen die in staat zijn om de leukemiecellen te herkennen en gebruiken deze geselecteerde cellen als levend geneesmiddel.

Inmiddels heeft het LUMC de eerste patiënt op deze wijze behandeld. De patiënt heeft met een tussentijd van zes weken twee keer leukemie-reactieve T-cellen toegediend gekregen zonder bijwerkingen. Toekomstig onderzoek moet de effectiviteit van de behandeling uitwijzen.

Behandeling van patiënten na stamceltransplantatie met CD4 positieve T-cellen

In deze studie stond het risico op infecties en eventuele terugkeer van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom centraal. De onderzoekers

bestudeerden of dit risico zou verminderen bij toediening van een selectie van donor T-cellen (CD4 positieve T-cellen), drie maanden na de stamceltransplantatie. Om dit te kunnen vaststellen kreeg de helft van de deelnemers CD4 positieve T-cellen. De andere helft van de patiënten kreeg de behandeling niet en vormde de controlegroep. Inmiddels zijn 21 patiënten behandeld met CD4 positieve T-cellen van hun familiedonor en in de komende maanden vindt een tussentijdse evaluatie plaats. Afhankelijk van deze analyse bekijken de wetenschappers hoe het LUMC de CD4 positieve T-cellen in kan zetten als een standaard behandeling. Een nieuwe studie moet meer inzicht gaan geven of deze behandeling ook effectief is voor patiënten die getransplanteerd zijn met cellen van een niet-verwante donor.

Behandeling van patiënten met acute leukemie met genetisch veranderde virusspecifieke T-cellen na stamceltransplantatie

Deze studie richt zich op patiënten met acute leukemie bij wie de kans op snelle terugkeer van de ziekte groot is. De T-cellen van de donor moeten de patiënt beschermen tegen virussen en een afweerreactie tegen leukemiecellen veroorzaken. De virusspecifieke donor T-cellen worden daarvoor uitgerust met een kenmerkende herkeningsstructuur voor de leukemiecellen van de patiënt. De bedoeling is om de deelnemers hiermee binnen acht weken na de stamceltransplantatie te gaan behandelen. Naar verwachting wordt in december 2013 de eerste patiënt met deze cellen behandeld.

Ambities voor de toekomst

INTERNATIONAAL CONSORTIUM ONDERSTEUND DOOR EU SUBSIDIE (T CONTROL)

Op basis van uitvoerige voorbereidingen heeft het LUMC met drie internationale partners uit Groot-Brittannië en Duitsland een subsidie gekregen van de Europese Gemeenschap. De afdeling Hematologie wil met deze financiële bijdrage onderzoeken of de afweer na transplantatie vroegtijdig kan worden verbeterd zonder graft-versus-host-ziekte te veroorzaken. In de komende anderhalf jaar selecteert het onderzoeksteam daarvoor bijzonder specifieke groepen van donor T-cellen. Zij moeten acht weken na stamceltransplantatie een adequate afweerreactie veroorzaken tegen de virussen CMV, EBV en het adenovirus.



De bereiding van het levend geneesmiddel vindt plaats in een speciaal daarvoor ontwikkeld laboratorium in het LUMC.

Hier moet hetzelfde blokje van de Bontius Stichting Doelfonds Leukemie als in Research november 2012