

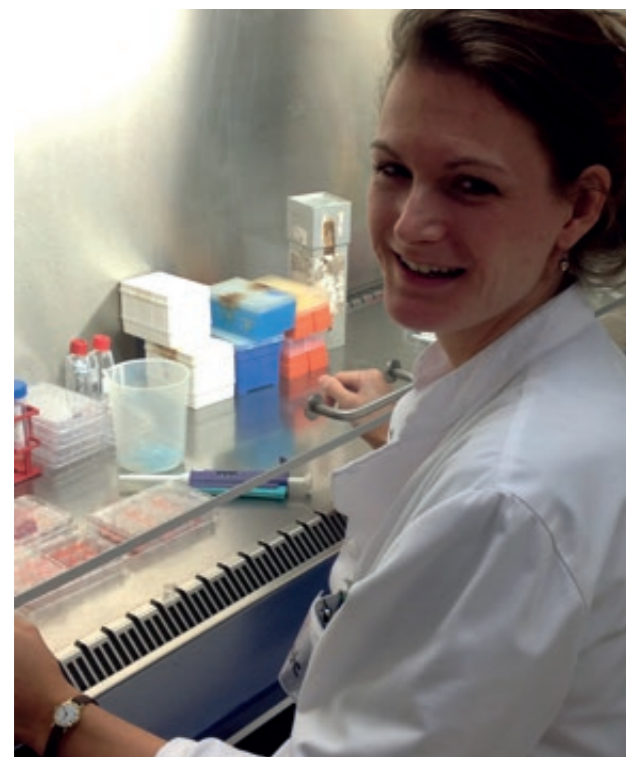
Nieuwe klinische studie

INTERNATIONAAL CONSORTIUM ONDERSTEUND DOOR EU-SUBSIDIE (T CONTROL)

Op basis van uitgebreid vooronderzoek heeft het LUMC met drie internationale partners uit Groot-Brittannië en Duitsland een subsidie gekregen van de Europese Unie. Met deze partners gaan we in een nieuwe klinische studie onderzoeken of de afweer van patiënten vroeg na stamceltransplantatie verbeterd kan worden zonder graft-versus-host-ziekte te veroorzaken. Hiervoor zullen in het laboratorium specifieke groepen van donor T-cellen geselecteerd worden die gericht zijn tegen het cytomegalovirus (CMV), Epstein Bar virus (EBV) en het adenovirus. Tevens zullen donor T-cellen geselecteerd worden die specifieke doelwitstructuren kunnen herkennen op kwaadaardige cellen. Deze cellen zullen op ongeveer acht weken na de stamceltransplantatie toegediend worden aan de patiënt. We zullen onderzoeken of het hiermee lukt om vroeg na de transplantatie een effectieve afweerreactie tegen virussen op gang te brengen en of eventuele terugkeer van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom verminderd kan worden.

Nieuwe onderzoeker

Marthe Roex (27) is sinds een jaar werkzaam als arts-onderzoeker op het T CONTROL project. In het kader van haar promotieonderzoek is zij betrokken bij de ontwikkeling van de strategie om specifieke donor T-celpopulaties te isoleren die vroeg na stamceltransplantatie ingezet kunnen worden in de bestrijding van virussen en in de strijd tegen de kwaadaardige cellen.



▲ Marthe Roex



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



BONTIUS STICHTING
Doelfonds Leukemie

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 uiteraard uitsluitend daaraan ten goede. Dankzij onze ANBI-status zijn er aan giften fiscale voordelen verbonden.

Het 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

ONDERZOEK LEUKEMIE



BONTIUS STICHTING
Doelfonds Leukemie

LUMC Research Report november 2014



T-cellen als levend geneesmiddel

De diagnose leukemie, lymfklierkanker, of multipel myeloom heeft een grote impact op het leven van een patiënt. De behandeling is vaak zwaar en langdurig. De afdeling Hematologie van het Leids Universitair Medisch Centrum werkt samen met collega's uit binnen- en buitenland aan de ontwikkeling van nieuwe methodes om afweercellen van donoren in te zetten als levend geneesmiddel in de behandeling van patiënten met deze ziektes. Deze afweercellen worden ingezet als bescherming tegen infecties en in de strijd tegen kwaadaardige cellen. ►►

Essentie van het onderzoek

STAMCELTRANSPLANTATIE

Stamceltransplantatie wordt in het LUMC ingezet bij de behandeling van patiënten met leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom. De behandeling is er in de eerste fase op gericht om met medicijnen zoveel mogelijk kwaadaardige cellen in de patiënt te vernietigen. Vervolgens krijgen patiënten stamcellen van een gezonde donor toegediend. Deze stamcellen kunnen afkomstig zijn van een familielid of van een niet-verwante donor (gevonden via het wereldwijde zoek-systeem van Europdonor). Uit deze stamcellen worden in de patiënt bloedcellen aangemaakt die uiteindelijk een nieuw, gezond afweersysteem zullen vormen. Een specifiek type afweercellen, de zogeheten T-cellen, spelen een belangrijke rol in de bescherming tegen infecties.

AFWEER TEGEN VIRUSSEN

T-cellen zijn een belangrijk onderdeel van het afweersysteem omdat zij ons beschermen tegen virussen en andere ziekte-verwekkers. Sommige virussen waar mensen met een gezond afweersysteem goed mee om kunnen gaan, kunnen bij patiënten met een sterk verminderde afweer zorgen voor ernstige complicaties. Het is dan ook van groot belang om de afweer tegen virussen weer zo snel mogelijk op peil te brengen in de patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan. De T-cellen van de donor kunnen deze taak vervullen.

AFWEER TEGEN DE KWAADAARDIGE CELLEN

Op eenzelfde manier waarop de T-cellen van de donor virus geïnficeerde cellen in het lichaam opsporen, kunnen ze ook kwaadaardige cellen van de patiënt als 'lichaamsvreemd' herkennen. Dit komt vooral doordat de donor en de patiënt genetisch verschillend zijn. Deze genetische verschillen zorgen ervoor dat de kwaadaardige cellen van de patiënt bepaalde doelwitstructuren op hun oppervlak hebben, die herkend kunnen worden door de T-cellen van de donor. Hierdoor kunnen de T-cellen van de donor een afweerreactie geven tegen de kwaadaardige cellen in de patiënt. We noemen dit het 'graft-versus-leukemie/lymfom' (GVL) effect. Dit GVL effect draagt in belangrijke mate bij aan het therapeutische effect van de stamceltransplantatie.

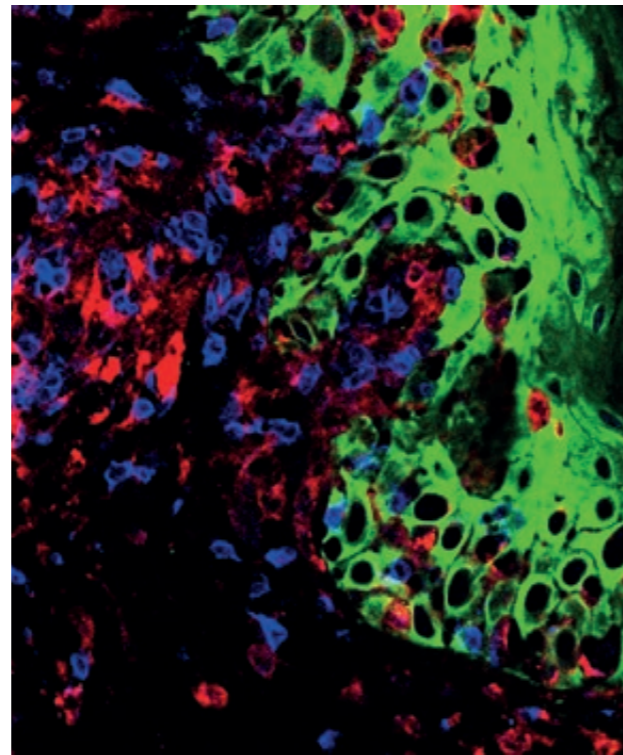
AFWEER TEGEN NORMALE CELLEN IN WEEFSELS EN ORGANEN

Helaas kunnen de T-cellen van de donor zich ook richten tegen de normale cellen in de weefsels (o.a. de huid) en organen (lever, darm) van de patiënt, omdat ook deze cellen bepaalde doelwitstructuren op hun oppervlak hebben die door de donor T-cellen als 'lichaamsvreemd' herkend kunnen worden. 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.

T-CELLEN ALS LEVEND GENEESMIDDEL

T-cellen van de donor zijn dus noodzakelijk in de bescherming van de patiënt tegen virussen en kunnen bijdragen aan 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.



▲ Donor-T-cellen (blauw) herkennen een doelwit (rood) in de huid van de patiënt en veroorzaken GVHD. Groen is de opperhuid.

Het onderzoek binnen de afdeling Hematologie van het LUMC is erop gericht om nieuwe behandelingen te ontwikkelen waarbij donor T-cellen ingezet worden als levend geneesmiddel. Hierbij worden in het laboratorium donor T-cellen uitgeselecteerd die alleen het gewenste effect geven.

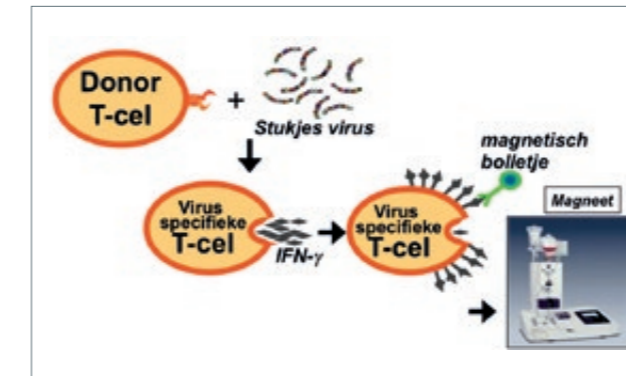


▲ Donor-T-cellen die in staat zijn om de kwaadaardige cellen van de patiënt te herkennen worden in het laboratorium geselecteerd.

Stand van zaken

BEHANDELING MET VIRUSSPECIFIEKE T-CELLEN

Inmiddels zijn veertien patiënten met een langdurige virusinfectie na stamceltransplantatie behandeld met virusspecifieke T-cellen, die door de onderzoekers in het laboratorium werden geselecteerd. Na toediening van de virusspecifieke T-cellen verdween het virus uit het bloed van de patiënten zonder dat dit graft-versus-host-ziekte veroorzaakte. De onderzoekers hebben op verzoek ook virusspecifieke T-cellen gemaakt voor patiënten van andere afdelingen binnen en buiten het LUMC.



▲ In het laboratorium tonen de onderzoekers virusdeeltjes aan de T-cellen van de donor. De T-cellen die het virus herkennen maken een eiwit (IFN γ) dat direct gevangen wordt op hun celoppervlak. Magnetische bolletjes binden zich aan deze T-cellen en met een magneet worden de virus specifieke T-cellen gezuiverd.

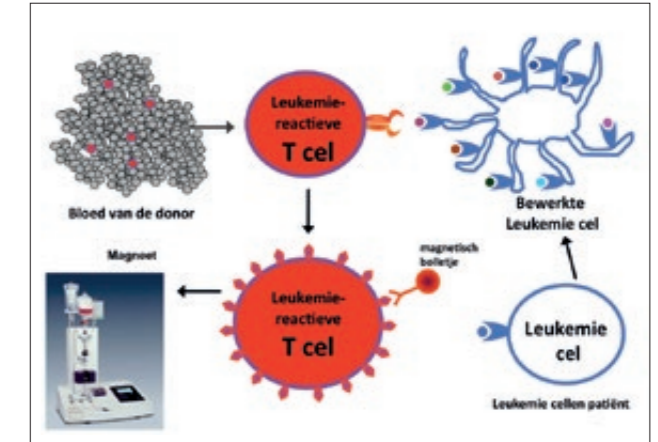
BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET ACUTE LEUKEMIE MET GENETISCH VERANDERDE VIRUSSPECIFIEKE T-CELLEN NA STAMCELTRANSPLANTATIE.

Deze studie richt zich op patiënten met acute leukemie bij wie de kans op snelle terugkeer van de ziekte groot is en bij wie bescherming tegen virussen essentieel is. Hiervoor worden virusspecifieke T-cellen van de donor geïsoleerd die vervolgens uitgerust worden met een tweede herkenningsstructuur (T-cel receptor) specifiek voor de leukemie-cellen van de patiënt. Deze cellen worden acht weken na de stamceltransplantatie aan de patiënt toegediend in de hoop dat de cellen zich zullen vermenigvuldigen en langdurig de leukemie zullen onderdrukken. Inmiddels is de eerste patiënt met deze nieuwe therapie behandeld.

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET CHRONISCH LYMFATISCHE LEUKEMIE MET LEUKEMIE-REACTIEVE T-CELLEN NA STAMCELTRANSPLANTATIE.

In deze studie behandelt het LUMC patiënten met chronisch lymfatische leukemie die na de transplantatie nog steeds kwaadaardige cellen in hun lichaam hebben. In het laboratorium worden daarvoor leukemie-actieve donor T-cellen geproduceerd. Bij deze ziekte is het een groot probleem dat de donor T-cellen vaak moeite hebben om de kwaadaardige cellen van de patiënt als 'vreemd' te 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 herkend kunnen worden. Vervolgens worden in het laboratorium de specifieke donor T-cellen

die in staat zijn om de leukemiecellen te herkennen geïsoleerd en deze geselecteerde cellen worden als levend geneesmiddel ingezet bij de patiënt. De eerste twee patiënten op deze wijze behandeld in het LUMC. Zij kregen met een tussenpoze van zes weken twee keer leukemie-actieve T-cellen toegediend zonder bijwerkingen. Toekomstig onderzoek moet de effectiviteit van de behandeling uitwijzen.



▲ Het opvoeden en selecteren van leukemie-actieve T-cellen

BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET CD4 POSITIEVE T-CELLEN NA STAMCELTRANSPLANTATIE

In deze studie wordt onderzocht of het risico op infecties en eventuele terugkeer van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom verminderd kan worden door toediening van een selectie van bepaalde donor T-cellen, de zogenaamde CD4 positieve T-cellen, drie maanden na de stamceltransplantatie. Om dit te kunnen vaststellen krijgt de helft van de patiënten die meedoen aan deze studie een infusie met CD4 positieve T-cellen en de andere helft van de patiënten krijgt deze infusie niet en vormt de controlegroep.

Inmiddels is een grote groep patiënten behandeld met CD4 positieve T-cellen van hun familiëdonor. Wanneer nog tien patiënten aan deze behandeling zullen hebben meegedaan, hopen we de definitieve conclusies uit deze studie te kunnen trekken. Deze strategie hebben we nu ook ingezet bij patiënten die getransplanteerd zijn met cellen van een niet-verwante donor. In deze groep patiënten blijkt de behandeling complex-er te zijn en er treden meer bijwerkingen op. In gedetailleerd onderzoek zoekt dr. Van Balen uit hoe het komt dat deze bijwerkingen bij deze patiënten optreden en hoe we deze kunnen voorkomen met behoud van effectiviteit van de strategie.



▲ Het levend geneesmiddel wordt geproduceerd onder sterke condities in een speciaal laboratorium.