



BONTIUS STICHTING

*Doelfonds Leukemie*

## LUMC Research Report november 2015



### *T-cellen als levend geneesmiddel*

Jaarlijks wordt bij ongeveer 4000 mensen de diagnose leukemie, lymfklierkanker, of multipel myeloom gesteld. Deze vormen van kanker van de bloedcellen hebben een grote impact op het leven van een patiënt en diens familie. De behandeling is complex en 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. ▶▶

---

## Essentie van het onderzoek

### STAMCELTRANSPLANTATIE

Bij patiënten met leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom bij wie een eerste behandeling een kleine kans op langdurige controle van de ziekte heeft gegeven, wordt in het LUMC stamceltransplantatie met stamcellen van een gezonde donor toegepast. Eerst wordt een behandeling gegeven met medicijnen om zoveel mogelijk kwaadaardige cellen in de patiënt te vernietigen en het afweersysteem van de patiënt te onderdrukken om afstoting te voorkomen. Vervolgens krijgen patiënten stamcellen van een gezonde donor toegediend, die afkomstig kunnen zijn van een familielid of van een niet-verwante donor. Door middel van een wereldwijd zoekstelsel van Europdonor kunnen passende donoren uit de hele wereld worden benaderd. Wanneer de cellen aan de patiënt zijn toegediend, ontstaan in het beenmerg nieuwe bloedcellen die uiteindelijk ook een nieuw gezond afweersysteem zullen vormen. Een specifiek type afweercellen, de zogenaamde T-cellen, spelen een belangrijke rol in de bescherming tegen infecties en controle van de kwaadaardige ziekte.

### AFWEER TEGEN VIRUSSEN

T-cellen beschermen ons tegen virussen en andere ziekteverwekkers en zijn daarom een belangrijk onderdeel van het afweersysteem. T-cellen zijn continu op zoek in ons lichaam naar virus geïnfecteerde cellen om deze te onderdrukken zodat het virus zich niet kan vermenigvuldigen. Patiënten met een sterk verminderde afweer kunnen ernstige complicaties krijgen wanneer virussen opspelen na de transplantatie. Het is daarom van groot belang om de afweer tegen virussen na de transplantatie zo snel mogelijk weer op orde te brengen. T-cellen van de donor moeten deze taak vervullen.

### AFWEER TEGEN DE KWAADAARDIGE CELLEN

Na transplantatie kunnen T-cellen van de donor niet alleen virus geïnfecteerde cellen in de patiënt opsporen, maar ook kwaadaardige cellen van de patiënt als 'lichaamsvreemd' herkennen en doden. Dit komt doordat de donor en patiënt genetisch verschillend zijn. Deze genetische verschillen leiden ertoe dat de kwaadaardige cellen van de patiënt bepaalde doelwitstructuren op hun oppervlak hebben die herkend kunnen worden door T-cellen van de donor. Na transplantatie kunnen T-cellen van de donor een afweerreactie geven tegen de kwaadaardige cellen. We noemen dit het graft-versus-leukemie/lymfom (GVL) effect. Dit GVL effect levert de belangrijkste bijdrage aan het controleren van de kwaadaardige ziekte na de stamceltransplantatie.

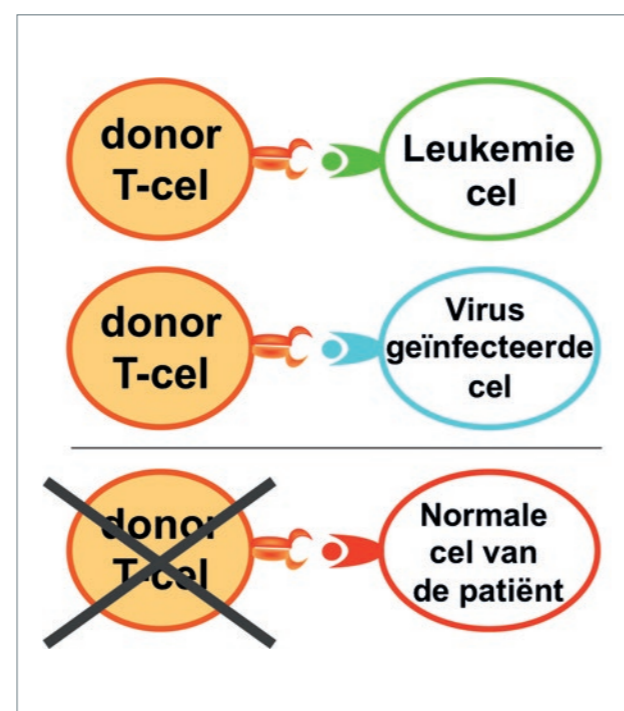
### AFWEER TEGEN NORMALE CELLEN IN WEEFSELS EN ORGANEN

Helaas kunnen de T-cellen van de donor zich ook richten tegen de normale cellen in de weefsels en organen van

de patiënt. Vooral huid, lever en darm kunnen bepaalde doelwitstructuren op hun oppervlakte hebben die door de donor T-cellen als 'lichaamsvreemd' herkend kunnen worden, waardoor deze T-cellen de organen aanvallen. Deze reactie wordt ook wel een omgekeerde afstotingsreactie genoemd, graft-versus-host ziekte (GVHD). GVHD kan leiden tot ernstige complicaties en een verminderde kwaliteit van leven.

### T-CELLEN ALS LEVEND GENEESMIDDEL

T-cellen van de donor zijn dus noodzakelijk voor bescherming van de patiënt tegen virussen en dragen bij aan de bestrijding van de kwaadaardige ziekte na de transplantatie. De T-cellen die ernstige schade kunnen veroorzaken als ze zich richten tegen normale weefsels en organen van de patiënt moeten daarbij uitgeschakeld of verwijderd worden.



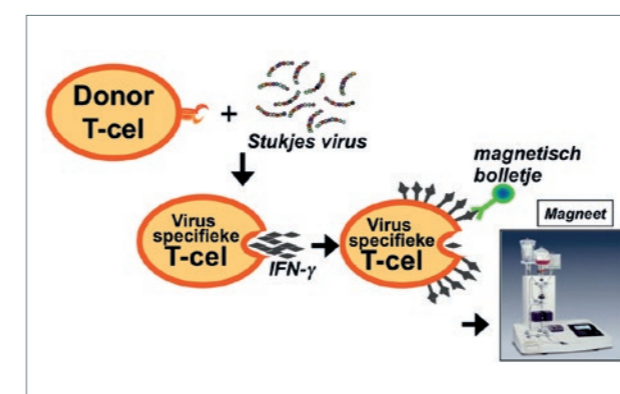
▲ Het doel van de nieuwe strategieën is om in het laboratorium T-cellen te isoleren die de kwaadaardige cellen herkennen, virus geïnfecteerde cellen kunnen doden, maar de normale weefsels van de patiënt ongemoeid laten.

*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 geselecteerd die alleen het gewenste effect geven.*

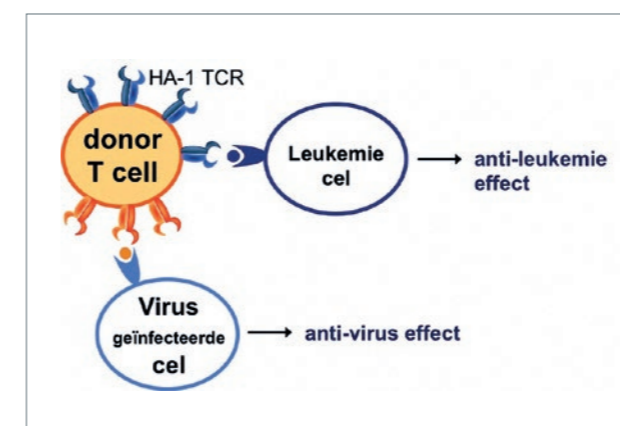
## Stand van zaken

### BEHANDELING MET VIRUSSPECIFIEKE T-CELLEN

In een klinische studie zijn 15 patiënten met een hardnekkige virusinfectie na stamceltransplantatie die niet goed onder controle kwam, behandeld met virus-specifieke T-cellen, die door de onderzoekers in het laboratorium werden geselecteerd. Na toediening van de virus-specifieke T-cellen verdween het virus uit het bloed van de meeste patiënten zonder dat dit graft-versus-host-ziekte veroorzaakte. Het vooraf geplande aantal van 15 patiënten in deze studie is nu behaald en momenteel wordt in detail bestudeerd hoe de virus-specifieke T-cellen zich in de patiënt hebben gedragen. Omdat de resultaten van deze studie veelbelovend zijn heeft het LUMC van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) toestemming (hospital exemption) gekregen om deze cellen in het kader van de gewone patiëntenzorg te blijven maken voor patiënten binnen of buiten het LUMC die deze behandeling nodig hebben.



▲ In het laboratorium tonen de onderzoekers virusdeeltjes aan de T-cellen van de donor. In reactie hierop gaan de T-cellen die het virus kunnen herkennen een eiwit (IFN $\gamma$ ) maken dat direct gevangen wordt op hun celoppervlak. Met behulp van magnetische bolletjes die zich binden aan de T-cellen met het IFN $\gamma$ -eiwit op het cel-oppervlak en een magneet kunnen vervolgens de virus-specifieke T-cellen gezuiverd worden.



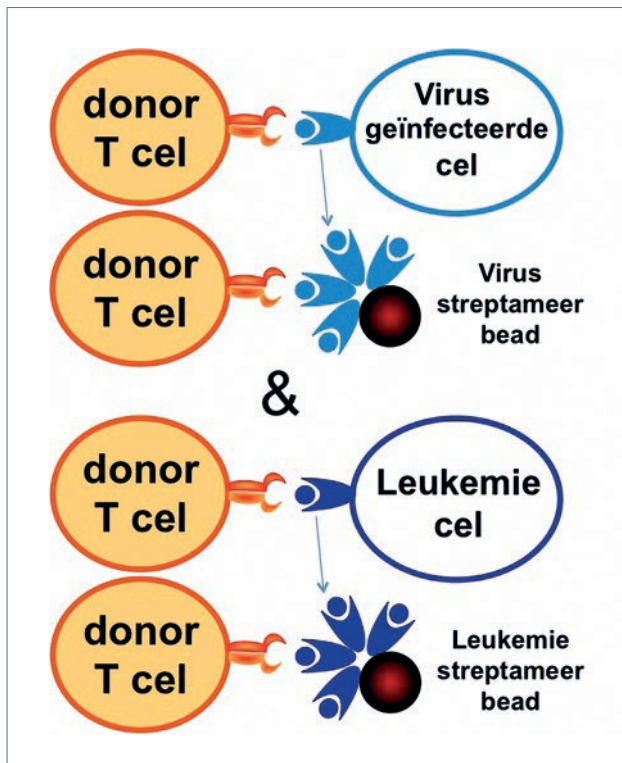
▲ In het laboratorium worden virus-specifieke T-cellen gezuiverd uit bloed van de gezonde stamcel donor. Vervolgens worden deze T-cellen middels gentherapie uitgerust met een extra herkenningsmechanisme (T-cel receptor) waarmee ze specifiek de leukemie cellen in de patiënt kunnen herkennen.

### 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 virus-specifieke 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 zijn drie patiënten met deze nieuwe therapie behandeld zonder dat dit ongewenste bijwerkingen heeft gehad. Het onderzoek is verder uitgebreid met een zoektocht naar andere T-cel receptoren (herkenningsstructuren) die bij andere kwaadaardige ziekten kunnen worden ingezet. Zo is een T-cel receptor gevonden tegen het zogenaamde PRAME eiwit dat in verschillende tumoren in hoge mate aanwezig is. Ook deze T-cel receptor kan worden overgezet in T-cellen van de patiënt in de hoop dat deze nieuw uitgeruste cellen de tumor kunnen herkennen. De eerste stappen naar klinische toepassing hiervan worden gezet.



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



▲ Voor deze studie zijn doelwitstructuren die herkend kunnen worden door donor T-cellen gekoppeld aan magnetische bolletjes (streptameer beads). Hiermee kunnen in het laboratorium donor T-cellen geselecteerd worden die virussen of kwaadaardige cellen kunnen herkennen in de patiënt.

#### 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 familiedonor. Deze strategie zetten we nu ook in bij patiënten die getransplanteerd zijn met cellen van een niet-verwante donor. In deze groep patiënten blijkt de behandeling complexer te zijn en is het moeilijker om een goede balans te vinden tussen gewenste effectiviteit en ongewenste bijwerkingen. Gedetailleerd laboratoriumonderzoek is nodig om deze effecten in de toekomst beter te kunnen voorspellen.

#### T-CONTROL - BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET EEN SELECTIE VAN T-CELLEN GERICHT TEGEN 3 VIRUSSEN EN VERSCHILLENDE DOELWITSTRUCTUREN OP LEUKEMIE CELLEN.

Op basis van uitgebreid vooronderzoek heeft het LUMC met drie internationale partners uit Groot-Brittannië en

Duitsland een subsidie gekregen van de Europese Unie. In deze studie onderzoeken we of de afweer van patiënten vroeg na stamceltransplantatie verbeterd kan worden zonder graft-versus-host-ziekte te veroorzaken. Hiervoor worden in het laboratorium specifieke groepen van donor T-cellen geselecteerd die gericht zijn tegen het cytomegalovirus (CMV), Epstein Bar virus (EBV) en het adenovirus. Tevens worden donor T-cellen geselecteerd die specifieke doelwitstructuren kunnen herkennen op de kwaadaardige cellen van de patiënt. Deze cellen worden op ongeveer acht weken na de stamceltransplantatie toegediend 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 kans op eventuele terugkeer van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom verminderd kan worden. We hebben deze behandeling inmiddels bij 10 patiënten toegepast zonder ongewenste bijwerkingen.



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

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

IBAN: NL35 INGB 0000 115111

t.n.v. Bontius Stichting – Doelfonds Leukemie