

## LUMC Research Report november 2016



# *T-cellen als levend geneesmiddel*

Enkele duizenden mensen worden per jaar geconfronteerd met de diagnose leukemie, lymfklierkanker, of multipel myeloom. Dit heeft 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 vormen van kanker van het bloedvormend systeem. ▶▶

## Essentie van het onderzoek

### STAMCELTRANSPLANTATIE

In het LUMC wordt bij patiënten met leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom bij wie een eerste behandeling een kleine kans heeft gegeven op langdurige controle van de ziekte, stamceltransplantatie toegepast met stamcellen van een gezonde donor. Na een voorbehandeling die erop gericht is afstoting te voorkomen, krijgen patiënten stamcellen van de donor toegediend. Deze stamcellen kunnen van een familielid zijn of afkomstig van een niet-verwante donor. Hierbij wordt rekening gehouden met de weefseltypering (HLA) van de patiënt en de donor. Dankzij een wereldwijd registratiesysteem kunnen passende donoren uit de hele wereld worden benaderd. Wanneer de donor stamcellen aan de patiënt zijn toegediend, zorgen deze ervoor dat er in het beenmerg nieuwe bloedcellen aangemaakt worden die uiteindelijk ook een nieuw gezond afweersysteem zullen vormen.



▲ Cellen uit bloed of beenmerg van patiënten en donoren kunnen bewaard worden in vloeibare stikstof.

### AFWEER TEGEN VIRUSSEN

Een specifiek type afweercellen, de zogenaamde T-cellen, beschermt ons tegen virussen en andere ziekteverwekkers. T-cellen zijn daarom een essentieel onderdeel van het afweersysteem. T-cellen zijn continu op zoek in ons lichaam naar afwijkende cellen die daar niet horen en schadelijk kunnen zijn. Zo kunnen ze bijvoorbeeld virus geïnficeerde cellen opsporen en vernietigen zodat het virus zich niet verder kan verspreiden. Omdat de ontwikkeling van het gezonde afweersysteem na transplantatie van stamcellen van de donor tijd kost, hebben recent getransplanteerde patiënten een sterk verminderde afweer. Hierdoor kunnen ernstige complicaties optreden onder andere veroorzaakt door virussen. Het is daarom van groot belang om de afweer tegen virussen na de transplantatie zo snel mogelijk weer op orde te brengen.

### AFWEER TEGEN DE KWAADAARDIGE CELLEN

T-cellen van de donor kunnen ook kwaadaardige cellen van de patiënt als 'lichaamsvreemd' herkennen en vernietigen. 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. Deze immuunreactie van de donor T-cellen tegen de kwaadaardige cellen van de patiënt, wordt het graft-versus-leukemie/lymfoom (GVL) effect genoemd. Dit GVL effect levert de belangrijkste therapeutische bijdrage aan het controleren van de kwaadaardige ziekte na de stamtransplantatie.

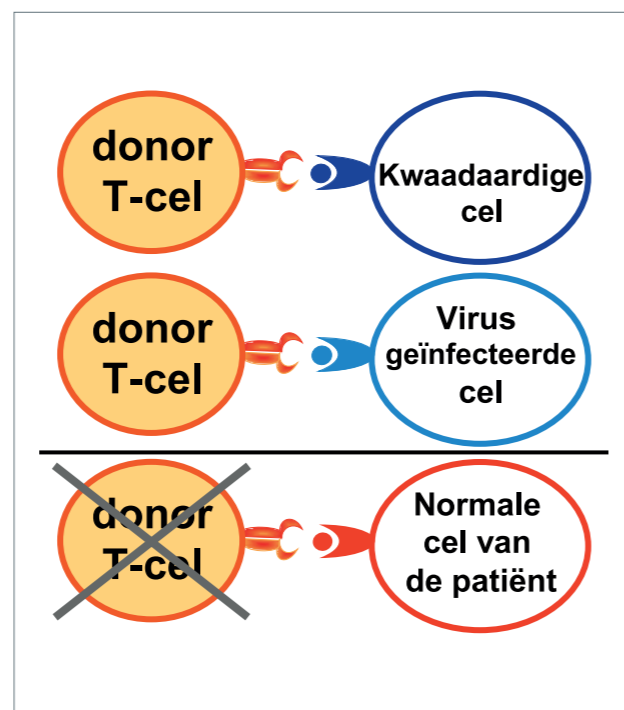
### AFWEER TEGEN NORMALE CELLEN

#### IN WEEFSELS EN ORGANEN

Helaas kunnen T-cellen van de donor ook een soort omgekeerde afstotingsreactie veroorzaken tegen normale cellen in de weefsels en organen van de patiënt en zo schade berokkenen. Dit wordt graft-versus-host ziekte (GVHD) genoemd. Vooral cellen in de huid, de lever en de darm kunnen bepaalde doelwitstructuren op hun oppervlakte hebben waardoor ze aangevallen kunnen worden door donor T-cellen. Dit kan leiden tot ernstige complicaties en een verminderde kwaliteit van leven.

### T-CELLEN ALS LEVEND GENEESMIDDEL

T-cellen van de donor zijn dus enerzijds noodzakelijk voor bescherming van de patiënt tegen virussen en bestrijding van de kwaadaardige ziekte na de transplantatie, maar kunnen anderzijds ernstige schade toebrengen aan de weefsels en organen van de patiënt. Het onderzoek binnen de Afdeling Hematologie van het LUMC is erop gericht om in het laboratorium die donor T-cellen te selecteren of te maken die veilig ingezet kunnen worden als levend geneesmiddel.



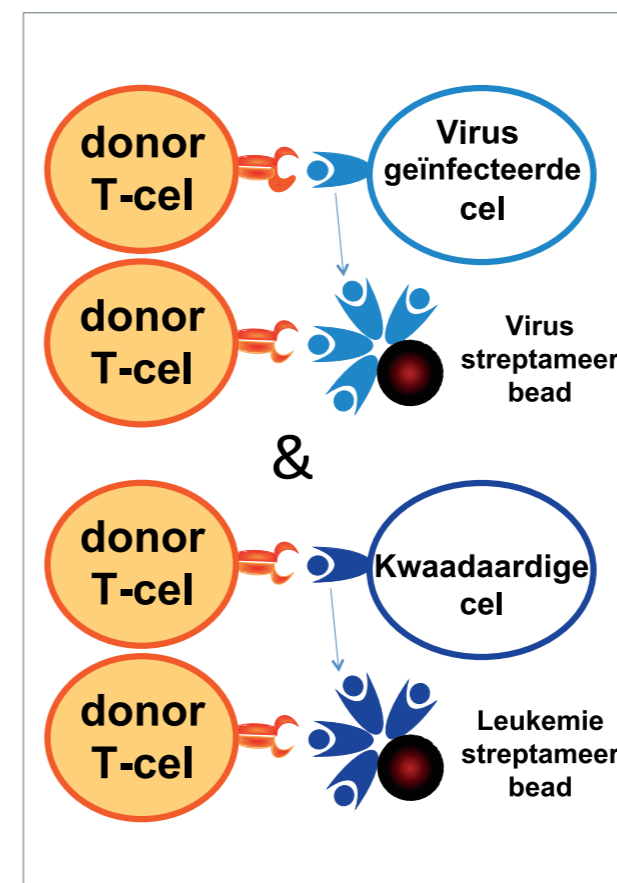
▲ Het doel van de nieuwe strategieën is om in het laboratorium T-cellen te isoleren die de kwaadaardige cellen herkennen, virus geïnficeerde cellen kunnen doden, maar de normale weefsels van de patiënt ongemoeid laten.

## Stand van zaken

### BEHANDELING MET T-CELLEN GERICHT TEGEN 3 VIRUSSEN EN VERSCHILLENDE

#### DOELWITSTRUCTUREN OP KWAADAARDIGE CELLEN

In een door de Europese Unie gesubsidieerde studie onderzoeken we met drie internationale partners uit Groot-Brittannië en Duitsland of de afweer van patiënten vroeg na stamceltransplantatie verbeterd kan worden door toediening van specifieke donor T-cellen zonder dat dit graft-versus-host-ziekte veroorzaakt. Hiervoor worden in het laboratorium met een geavanceerde technologie donor T-cellen geselecteerd die gericht zijn tegen het cytomegalovirus (CMV), het 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 geselecteerde donor T-cellen worden op ongeveer acht weken na de stamceltransplantatie toegediend aan de patiënt. We onderzoeken of het hiermee lukt om vroeg na de transplantatie de immuniteit tegen virussen te herstellen en of kans op eventuele terugkeer van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom verminderd kan worden. We hebben deze behandeling inmiddels bij 18 patiënten toegepast zonder ongewenste bijwerkingen.



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

In een eerdere klinische studie hebben we aan 15 patiënten met een hardnekkige infectie met het CMV virus donor T-cellen toegediend die door de onderzoekers in het laboratorium werden geselecteerd door virusdeeltjes aan de T-cellen van de donor te tonen en vervolgens de specifieke T-cellen te isoleren met behulp van magnetische bolletjes die binden aan recent geactiveerde T-cellen. 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. Omdat de resultaten van deze studie veelbelovend waren 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. Sindsdien hebben we nog 4 patiënten kunnen behandelen met deze virus-specifieke T-cellen.

### BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET CD4 POSITIEVE T-CELLEN NA STAMCELTRANSPLANTATIE

In deze studie wordt onderzocht of het risico op infecties en de kans op terugkeer van leukemie, lymfklierkanker of multipel myeloom na de stamceltransplantatie verminderd kan worden door toediening van een selectie van een bepaalde soort donor T-cellen, de zogenaamde CD4 positieve T-cellen. Om dit te toetsen krijgt de helft van de patiënten die meedoen aan deze studie op 3 maanden na de stamceltransplantatie 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. In deze groep patiënten lijkt deze behandeling veilig en mogelijk effectief te zijn. Inmiddels zetten we deze strategie 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. Door gedetailleerd laboratoriumonderzoek aan bloedmonsters van patiënten met en zonder de ongewenste bijwerkingen verkrijgen we inzicht in welke CD4 T-cellen het gewenste effect geven en welke CD4 T-cellen bijdragen aan de ongewenste reactie tegen de normale cellen in de weefsels en de organen van de patiënt.

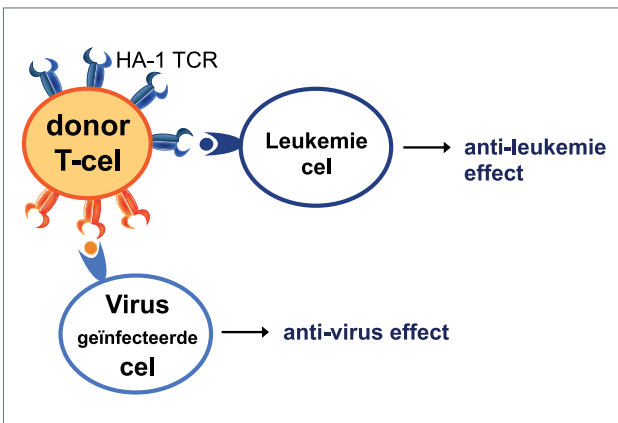
*Het onderzoek binnen de afdeling Hematologie van het LUMC is erop gericht om nieuwe behandelingen te ontwikkelen waarbij donor T-cellen ingezet worden als levend geneesmiddel. Hierbij worden in het laboratorium donor T-cellen geselecteerd die alleen het gewenste effect geven.*



▲ Het levend geneesmiddel wordt geproduceerd door specifiek getraind personeel onder steriele condities in een speciaal laboratorium.

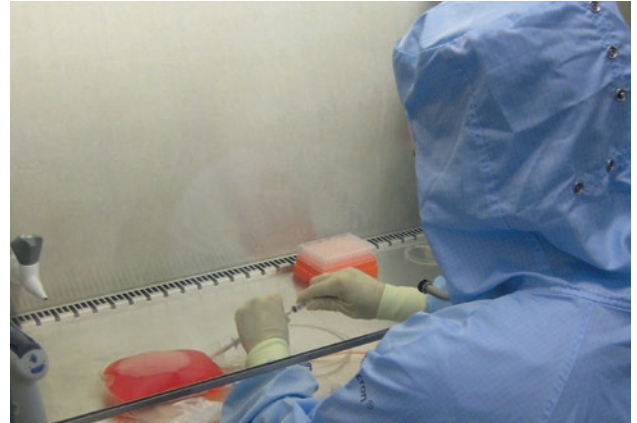
#### GENETISCH VERANDERDE T-CELLEN VOOR DE BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET ACUTE LEUKEMIE

Voor deze toepassing worden virusspecifieke T-cellen van de donor geïsoleerd die vervolgens door een genetische aanpassing 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 acute leukemie die een grote kans hadden op snelle terugkeer van de ziekte na de transplantatie behandeld met deze nieuwe therapie zonder dat dit ongewenste bijwerkingen heeft gehad. De onderzoekers zoeken nu naar andere T-cel receptoren (herkenningsstructuren) die bij bepaalde vormen van leukemie, lymfoom en multipel myeloom of andere kwaadaardige ziekten kunnen worden ingezet. Zo zijn er inmiddels T-cel receptoren gevonden die specifiek gericht zijn tegen B-cellen en tegen eiwitten die in verschillende tumoren in sterk verhoogde mate aanwezig zijn. Ook deze T-cel receptoren kunnen worden



▲ In het laboratorium worden virus T-cellen middels gentherapie uitgerust met een extra herkenningsmechanisme (T-cel receptor) waarmee ze naast virus geïnfekteerde cellen ook specifiek leukemie cellen of andere tumorcellen in de patiënt kunnen herkennen.

overgezet in T-cellen van de donor of de patiënt zelf en kunnen daarmee ingezet worden als levend geneesmiddel. In 2017 zal naar verwachting een nieuwe klinische studie van start gaan.



▲ T-cellen van gezonde donoren worden in het laboratorium gekweekt in een speciaal vloeibaar medium, waarna de juiste cellen geselecteerd of veranderd kunnen worden zodat ze ingezet kunnen worden als een veilig levend geneesmiddel.

LUMC Kankerfonds



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 en het Doelfonds LUMC Kankerfonds van de Bontius Stichting. Deze stichting werft aanvullende fondsen voor wetenschappelijk onderzoek in het LUMC. Donaties die voor een specifiek project zijn bedoeld, komen volledig daaraan ten goede. Dankzij onze ANBI-status zijn er aan giften fiscale voordelen verbonden.*

#### **Bontius Stichting**

Leids Universitair Medisch Centrum  
Postbus 9600 2300 RC Leiden  
071 - 526 4489  
bontiusstichting@lumc.nl

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