

Behandeling met genetisch veranderde T-cellen

T-cellen zien hun doelwit door middel van een specifieke structuur, de zogenaamde T-celreceptor (TCR). Een TCR is een stukje eiwit op de celwand van de T-cel. Verschillende T-cellen hebben een verschillende TCR afhankelijk van wat ze herkennen. In het laboratorium is het mogelijk het genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van zo'n TCR grootschalig te vermenigvuldigen zodat het overgezet kan worden in T-cellen van de patiënt. Dit is een vorm van genterapie. In ons laboratorium zijn in de afgelopen jaren door Mirjam Heemskerk en Marieke Griffioen verscheidene TCR geïdentificeerd die gebruikt kunnen worden in de behandeling van verschillende vormen van leukemie, lymfomen en multiple myeloom en die nu in ontwikkeling zijn voor klinische toepassing. Onder leiding van Inge Jedema wordt in ons eigen productielaboratorium samen met de apotheek van ons ziekenhuis en industriële partners gewerkt aan de toepassing van dit levend geneesmiddel aan patiënten. De toestemmingen en vergunningen om deze behandelingen te gaan uitvoeren, zijn inmiddels aangevraagd.

Klinisch onderzoek

Om nieuwe behandelingen mogelijk te maken, is wetenschappelijk onderzoek nodig. Bij de afdeling Hematologie vindt een deel van het wetenschappelijk onderzoek plaats in het laboratorium, maar een ander deel van ons onderzoek vindt plaats in de kliniek en in de polikliniek. Onderzoek waaraan patiënten deelnemen die in behandeling zijn in de kliniek of

polikliniek wordt klinisch onderzoek genoemd. Tijdens dit klinisch onderzoek testen wij nieuwe behandelingen in patiënten en kijken wij of de behandeling veilig en werkzaam is. Ook kunnen wij onderzoeken of de nieuwe behandeling beter werkt dan bestaande behandelingen. Patiënten van de afdeling Hematologie kan worden gevraagd om aan een klinisch onderzoek deel te nemen. Meedoen is vrijwillig, patiënten zijn niet verplicht om mee te doen. Patiënten die aan een klinisch onderzoek deelnemen, kunnen voordeel hebben van een nieuwe behandeling, maar soms ook niet. Meedoen aan een klinisch onderzoek is dan een manier om bij te dragen aan een betere toekomst voor anderen. De behandeling toegepast in het klinisch onderzoek is wel meestal anders dan de normale behandeling, omdat de uitkomsten nog onzeker zijn. Onderzoek waaraan patiënten meedoen, moet dan ook aan strenge regels voldoen.

Voordat een klinisch onderzoek bij de afdeling Hematologie kan starten, moet het onderzoek eerst worden beoordeeld door een onafhankelijk medisch ethische toetsingscommissie (METC). De METC ziet er op toe dat rechten, veiligheid en welzijn gewaarborgd zijn van patiënten die deelnemen aan onderzoek.

Het team klinisch onderzoek van de afdeling Hematologie is verantwoordelijk voor het opzetten van klinisch onderzoek en zorgt voor de begeleiding van patiënten en voor de verdere uitvoering van het onderzoek. Susan Collins is coördinator klinisch onderzoek en met een team bestaande uit artsen, onderzoekers, research-verpleegkundigen, datamanagers en een administratief medewerker, begeleidt zij het klinische onderzoek.



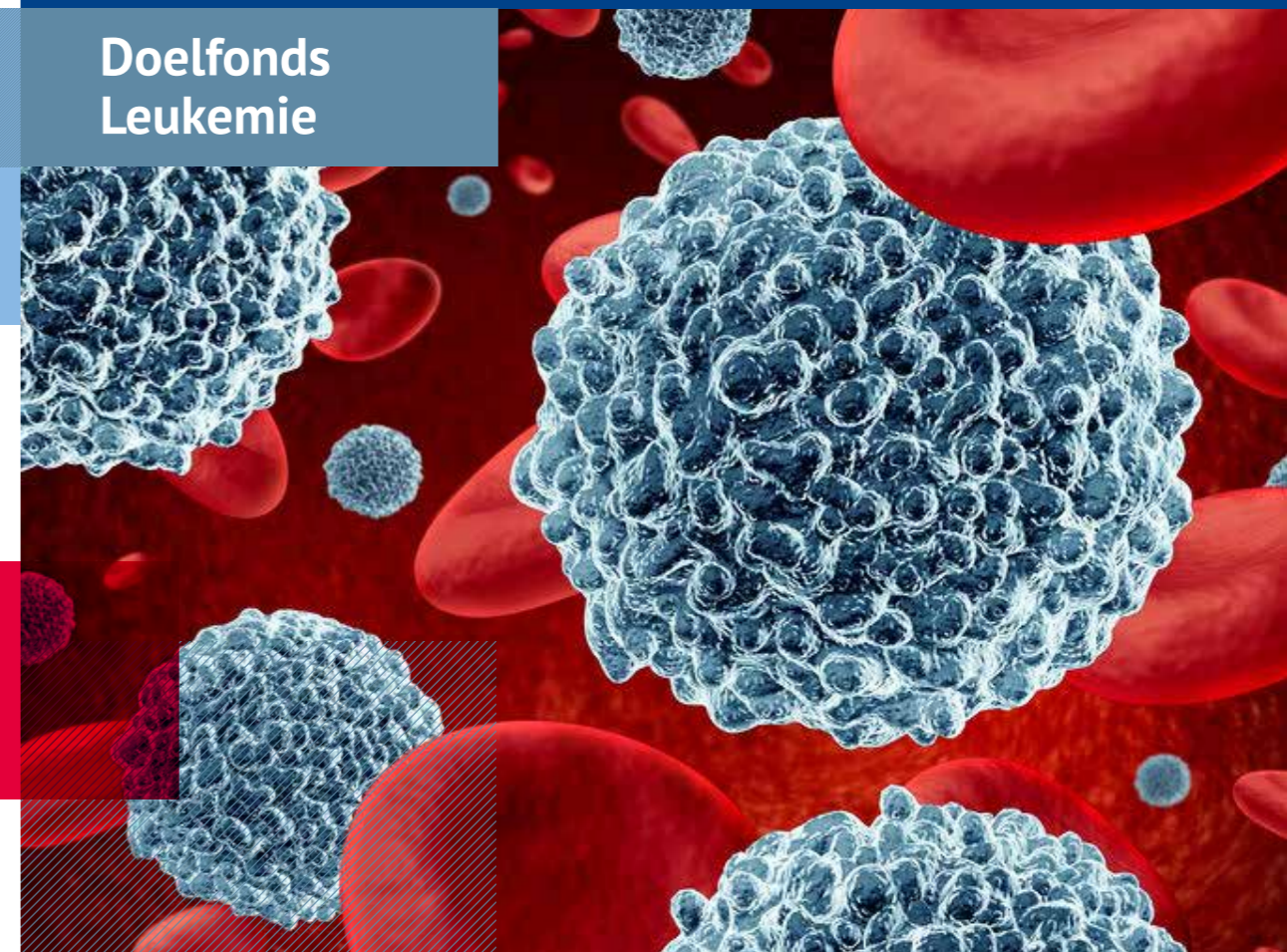
Susan Collins

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.

T-cellen als levend geneesmiddel

LUMC Research Report november 2019

Doelfonds Leukemie



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

Essentie van het onderzoek

Immunotherapie speelt een steeds grotere rol in de behandeling van kanker. Niet alleen afweercellen van de patiënt zelf, maar ook afweercellen van een gezonde donor spelen een grote rol bij de behandeling van leukemie, lymfeklierkanker of multipel myeloom. In het bijzonder na stamceltransplantatie kunnen afweercellen van de stamcel donor een krachtige immunorespons geven die leidt tot langdurige controle over de kwaadaardige aandoening. Na voorbehandeling met medicijnen om afstoting te voorkomen en de ziekte onder controle te krijgen, ontvangen patiënten stamcellen van een familielid of van een niet-ervwante donor. De stamcellen zorgen vervolgens voor een nieuw gezond afweersysteem. Als de stamcellen in het beenmerg van de patiënt vervangen zijn door de gezonde versie van de donor, is het mogelijk om de kwaadaardige ziekte en infecties te bestrijden met afweercellen van de donor.

Afweer tegen virussen

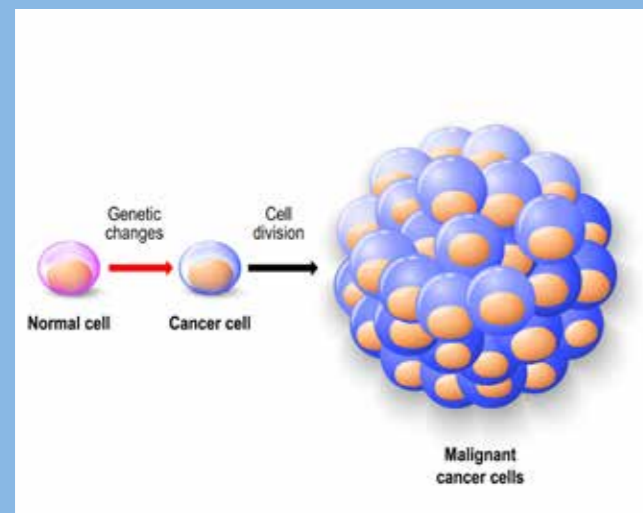
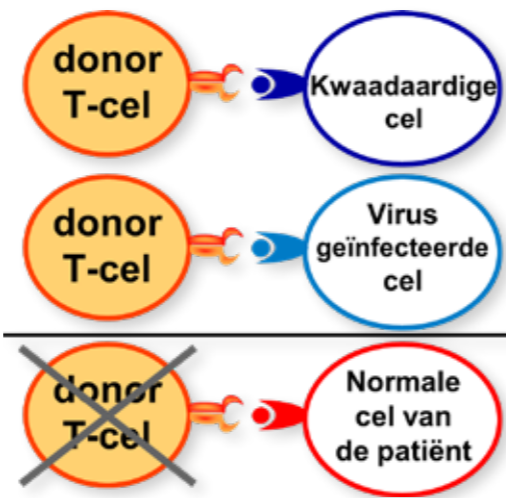
Bepaalde afweercellen, die we T-cellen noemen, beschermen ons tegen virussen en andere ziekteverwekkers. T-cellen zijn in ons lichaam voortdurend op zoek naar afwijkende of geïnfecteerde cellen die opgeruimd moeten worden. T-cellen herkennen virus-geïnfecteerde cellen doordat zij iets 'lichaamsvreemds' hebben. In de eerste periode na een transplantatie heeft de patiënt een sterk verminderde afweer, omdat het nieuwe gezonde 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

Kwaadaardige cellen van de patiënt kunnen ook als 'lichaamsvreemd' worden herkend, en door T-cellen worden vernietigd. Donor T-cellen doen dat, doordat zij de verschillen tussen patiënt en donor herkennen. Soms kunnen donor T-cellen na de transplantatie schade veroorzaken aan gezonde weefsels en organen van de patiënt.

Dit noemen we graft-versus-host ziekte (GVHD). Vooral huid, lever en darm zijn hier gevoelig voor. Dit kan leiden tot ernstige complicaties. Echter als de donor T-cellen de (kwaadaardige) bloedcellen van de patiënt aanvallen, ontstaat de gunstige reactie die graft-versus-leukemie/lymfoom (GVL) effect wordt genoemd. Gelukkig zijn de bloedvormende cellen van de patiënt waaruit de kwaadaardige aandoening is ontstaan het meest gevoelig voor donor T-cellen. Dit GVL-effect is de belangrijkste bijdrage aan het controleren van de kwaadaardige ziekte; dit is dus een krachtige vorm van immunotherapie.

Het onderzoek van de afdeling Hematologie is er met name op gericht om de T-cellen in te zetten als levend geneesmiddel. Door ze in het laboratorium te selecteren of te veranderen en de behandeling op de juiste manier te timen. Hierdoor kunnen ze veiliger en effectiever ingezet worden bij de behandeling van kwaadaardige bloedziekten.



Goede en slechte afweercellen

Afweercellen spelen een grote rol in het bestrijden van virussen, bacteriën en schimmels, en zijn ook belangrijk bij het onderdrukken van tumorcellen. Omdat het zulke actieve cellen zijn en in hun actieve leven veel celdelingen ondergaan, hebben zij ook het risico daarbij fouten te maken. De meeste fouten die gemaakt worden zijn van niet zo groot belang, maar sommige combinaties van fouten kunnen leiden tot kwaadaardige woekering. Naast het onderzoek naar het effect van gezonde afweercellen op het onderdrukken van tumoren, doet de afdeling Hematologie ook onderzoek naar het ontstaan van kwaadaardige ziekten van het afweersysteem, zoals lymfeklierkanker.

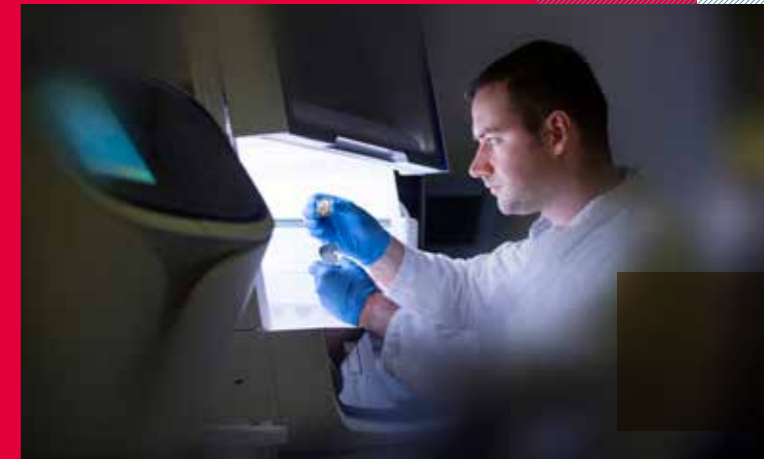
STAND VAN ZAKEN

Next-generation sequencing

In Nederland wordt jaarlijks bij meer dan 5.000 patiënten de diagnose lymfeklierkanker vastgesteld. Lymfeklierkanker ontstaat in cellen van het afweersysteem, zogenaamde lymfocyten, en wordt daarom wel lymfoom genoemd. Lymfeklierkanker ontstaat meestal in lymfeklieren, maar ook in andere organen, zoals de milt, het beenmerg, maag-darmstelsel of hersenen. Voorheen werd lymfeklierkanker slechts onderscheiden in Hodgkin en niet-Hodgkin lymfoom, maar tegenwoordig worden meer dan 50 verschillende vormen van lymfeklierkanker erkend.

Lymfeklierkanker ontstaat door fouten in de genen, het erfelijke materiaal (DNA), die gedurende iemands leven zijn ontstaan in sommige lymfocyten. Lymfeklierkanker ontstaat vaker in lymfocyten van het B-cel type die antistoffen maken en minder vaak in T-cellen.

De genetische fouten veranderen eiwitten, waardoor de balans van kettingreacties verstoord wordt en de cel doorslaat in ongeremde groei. Deze genetische fouten en veranderde eiwitten zijn voor elke patiënt uniek. In ons onderzoek wordt gebruik gemaakt van een nieuwe verfijnde techniek om deze genetische fouten exact te analyseren en te identificeren. Deze innovatieve techniek heet 'next-generation sequencing', waarmee fouten in honderden genen tegelijkertijd in één analyse kunnen worden gedetecteerd. Deze informatie wordt vervolgens gekoppeld aan de patiëntgegevens. Zodoende kan achterhaald worden welke genetische fouten een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling en mate van agressie van lymfeklierkanker, en is te voorspellen hoe goed een patiënt op de behandeling zal reageren.



Ruben de Groen (Den Brinker fellowship) en Joost Vermaat hebben het afgelopen jaar next-generation sequencing uitgevoerd. Ze zijn begonnen met een genen-panel voor B-cel lymfeklierkanker, waaronder twee bijzondere groepen van 59 B-cel lymfeklierkanker van de botten en 52 B-cel lymfeklierkanker van de huid. Verder zijn ze nu bezig met een grote groep van B-cel lymfeklierkanker van de hersenen. Met de opgedane ervaring en kennis wordt nu een soortgelijk panel voor T-cel lymfeklierkanker ontwikkeld. Een belangrijke volgende stap is het testen van het effect van nieuwe precisie medicijnen, die specifieke eiwitten van de ontregelde kettingreacties kunnen remmen. Dit kan behandeling op maat voor iedere patiënt een stap dichterbij brengen.

Afweer tegen virussen

De ontwikkeling van T-cellen, die ons tegen virussen en andere ziekteverwekkers beschermen na een stamceltransplantatie, kost tijd, waardoor de patiënt vlak na de transplantatie een sterk verminderde afweer heeft en er ernstige virusinfecties kunnen ontstaan. In de afgelopen jaren hebben we veel onderzoek gedaan naar mogelijkheden om patiënten te beschermen tegen ernstige virusinfecties. Ook hebben we patiënten die een hardnekkige infectie met het cytomegalovirus (CMV) hebben gekregen, behandeld met T-cellen die specifiek gericht zijn tegen dit virus. Deze specifieke T-cellen werden geïsoleerd uit het bloed van de stamcel donor.

Na toediening van deze virusspecifieke T-cellen verdween het virus uit het bloed van de meeste patiënten, zonder dat dit nadelige effecten had. Omdat de resultaten van deze studie veelbelovend waren, heeft het LUMC drie jaar geleden van de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) toestemming (*hospital exemption*) gekregen om deze cellen in het kader van de gewone patiëntenzorg te blijven maken voor patiënten die deze behandeling nodig hebben.

Om deze en andere virusspecifieke T-cellen te kunnen geven als geregistreerde standaardbehandeling, is echter meer bewijs van de effectiviteit van deze cellen nodig. Het onderzoek dat hiervoor nodig is, is een vergelijkend onderzoek naar de effecten van toediening van deze virusspecifieke T-cellen en toediening van een placebo-behandeling. Dit onderzoek heet een gerandomiseerde, dubbel blind uitgevoerde, studie. Hierbij weten noch de dokter noch de patiënt welke behandeling wordt gegeven. Deze studie is vorige maand in het LUMC van start gegaan onder de naam TRACE. Het is een studie waaraan verschillende ziekenhuizen in Europa meedoen. In de studie worden donor T-cellen tegen drie verschillende virussen onderzocht, namelijk het cytomegalovirus, Epstein Barr virus en Adenovirus.

Door de uitkomsten in de groep patiënten die de cellen heeft gekregen, te vergelijken met de uitkomsten in de groep patiënten die placebo heeft gekregen, kan nauwkeurig de meerwaarde van de behandeling met virusspecifieke T-cellen worden bepaald. Als de meerwaarde daadwerkelijk wordt aangetoond, kan de behandeling beschikbaar komen als standaardbehandeling, ook zonder de hospital exemption.



Trace groep: v.l.n.r. Sabrina Veld, Conny Hoogstraten, Susan Collins, Inge Jedema, Peter van Balen en Lois Hageman.