

# Afweercellen aan het werk

Door Els van den Brink, gepubliceerd in Cicero op 2 juni 2007

**Patiënten met bloedkanker, zoals leukemie en de ziekte van Kahler, krijgen stamcellen van een donor om hun eigen bloedvormend systeem te vervangen. Om ongewenste afweerreacties te voorkomen zijn bepaalde afweercellen uit die getransplanteerde cellen verwijderd. Maar die afweercellen kunnen nu juist goed werk doen tegen kanker. Naar verwachting kan gentherapie uitkomst bieden. ZonMW subsidieert.**

Een bedrag van ruim één miljoen euro is door ZonMW toegekend aan LUMC-onderzoeker dr. Mirjam Heemskerk en haar collega's van de afdeling Hematologie. Het geld is bedoeld om resultaten van eerder genterapeutisch onderzoek verder te ontwikkelen en daadwerkelijk toe te passen bij de behandeling van leukemiepatiënten.

## Moeilijker en ingewikkelder

"Gentherapie klinkt heel magisch", zegt Heemskerks collega, prof. dr. Fred Falkenburg. "Het leek eerst makkelijk en veelbelovend, maar uiteindelijk bleek het veel moeilijker en ingewikkelder te zijn, vanwege technische problemen en potentiële risico's." Vandaar dat aan Heemskerks project al veel voorwerk vooraf is gegaan. De ZonMW-subsidie is bedoeld om nog een paar laatste technische aspecten uit te zoeken en vervolgens de stap te zetten naar de toepassing bij patiënten. "Dan zullen we zien hoe realistisch het is om dit in te zetten als behandeling", zegt Falkenburg.

Heemskerk en Falkenburg doen onderzoek naar een nieuwe behandelingsmethode voor kwaadaardige tumoren in het bloedvormend systeem, zoals leukemie of de ziekte van Kahler. Omdat bij deze patiënten hun eigen bloedvormend systeem niet meer werkt, krijgen ze stamcellen getransplanteerd van een gezonde donor (meestal een familielid). Zo ontstaat een nieuw bloedvormend systeem, inclusief een nieuw afweersysteem. Dat brengt het risico met zich mee dat de getransplanteerde (donor)afweercellen lichaamscellen van de patiënt kunnen gaan aanvallen: *Graft-versus-Host* ziekte. Doe kan de patiënt uiteindelijk zelfs fataal worden en daarom worden uit voorzorg deze afweercellen, de T-cellen, vooraf uit het transplantaat verwijderd. Zo ontstaat er geen *Graft-versus-Host* ziekte, maar jammer genoeg ook geen *Graft-versus-Tumor* effect. T-cellen kunnen namelijk ook tumorcellen aanvallen en daarmee de laatste tumorrestjes opruimen.

## T-cellen creëren

Heemskerk en Falkenburg bedachten daarom een manier om door gentherapie T-cellen te creëren die wel het positieve *Graft-versus-Tumor* effect geven, maar niet het negatieve *Graft-versus-Host* effect. Omdat het lastig is om alleen de tumorcellen te herkennen, bedachten de onderzoekers dat de T-cellen zich zouden kunnen richten op het complete bloedvormende systeem van de patiënt, als het daarbij het getransplanteerde bloedvormende systeem van de donor maar intact laat. Daarbij maakten ze gebruik van de zogenaamde *minor histocompatibility* antigenen. Voor een goede transplantatie moeten de *major* antigenen (denk bijvoorbeeld aan bloedgroepen) van de donor en de patiënt hetzelfde zijn, maar de *minor* antigenen kunnen verschillen. Heemskerk ging op zoek naar T-cellen die zich specifiek richten op *minor* antigenen die alleen op het bloedvormend systeem aanwezig zijn. Samen met haar collega Marieke Griffioen isoleerde ze uit deze T-cellen de T-celreceptor, het eiwit dat zorgt voor de specificiteit, en plaatste dat door gentherapie over in andere T-cellen.

## Langer tumorcellen aanvallen

Heemskerk kwam op het idee om hiervoor alleen T-cellen te gebruiken die gericht zijn tegen bepaalde virussen, het Epstein-Barr Virus en het cytomegalovirus. Kenmerkend voor deze virussen is

dat iedereen dergelijke virussen levenslang bij zich draagt. Vandaar dat de T-cellen tegen deze virussen in vrij grote hoeveelheden in het bloed voorkomen. Na de genterapie kunnen deze T-cellen niet alleen virusdeeltjes aanvallen, maar ook cellen uit het bloedvormend systeem met de specifieke *minor* antigenen, waaronder de tumorcellen. Heemskerk legt uit: “Doordat die virusdeeltjes continue aanwezig zijn, overleven deze T-cellen langer en kunnen ze dus langer tumorcellen aanvallen. Omgekeerd is het ook gunstig dat ze de virusdeeltjes opruimen, omdat patiënten na de transplantatie een verminderde afweer hebben.”

“Door de behandeling met deze specifieke T-cellen, na een stamceltransplantatie zonder T-cellen, hebben patiënten een minder intensieve voorbehandeling nodig en ze hebben minder kans op de *Graft-versus-Host* ziekte. Daardoor kan deze behandeling ook bij steeds meer oudere mensen worden toegepast”, vertelt Falkenburg enthousiast. “De uiteindelijke behandeling is relatief simpel. Na de stamceltransplantatie bekijken we bij patiënt en donor welke minor antigenen precies aanwezig zijn en isoleren we virusspecifieke T-cellen van de donor. We rekenen een dag of tien voor de genterapie, en daarna zal het voor de patiënt een eenvoudige poliklinische behandeling zijn met een infuus met een zakje cellen.” Zover is het nu nog niet, maar met de nieuwe subsidie hopen de onderzoekers over een jaar of vijf dat punt wel te bereiken.

© Copyright: Els van den Brink, Life & Science Producties