



Afdelingshoofd Carlijn Voermans en onderzoeker Derk Amsen van Sanquin werken aan een therapievorm op basis van tumorinfiltrerende lymfocyten: T-cellen die al in de tumor zitten en die kunnen aanvallen, maar niet krachtig genoeg zijn om die klus te klaren.

VAN ROOD NAAR WIT

Bloedbank Sanquin gaat steeds meer van rood naar wit. Terwijl de vraag naar rode bloedcellen steeds verder afneemt, is er steeds meer behoefte aan witte bloedcellen voor de ontwikkeling en productie van cellulaire therapieën, zoals T-celtherapie tegen kanker.

Redactie: Els van den Brink | fotografie: FOODnote

“Dit wordt niet voor niets het tijdperk van de cellulaire therapie genoemd”, zegt Derk Amsen, onderzoeker bij de afdeling Hematopoëse van Sanquin in Amsterdam, enthousiast. “We weten steeds meer en kunnen cellen nu eigenschappen geven die ze eerder niet hadden.”

Cellulaire therapie houdt in dat cellen buiten het lichaam worden opgekweekt en vervolgens ingezet als medicijn. Het kan daarbij gaan om cellen van de patiënt zelf, of om cellen van een donor. Een van de nieuwste vormen van cellulaire therapie is T-celtherapie, een nieuw type immuuntherapie voor de behandeling van kanker. Het idee van immuuntherapie is om gebruik te maken van het eigen immuunsysteem van de patiënt om de aanwezige tumorcellen te vernietigen. Meestal wordt dit gedaan door de patiënt een medicijn toe te dienen dat het immuunsysteem extra activeert of ervoor zorgt dat tumorcellen beter

herkend worden door de immuuncellen. Bij T-celtherapie wordt het immuunsysteem eigenlijk buiten het lichaam geactiveerd door de gewenste immuuncellen, de T-cellen, in grote hoeveelheden op te kweken, deze eventueel nog te veranderen om ze nog verder te activeren, en ze daarna met miljoenen tegelijk terug te spuiten in het lichaam van de patiënt om zo de tumorcellen te overweldigen.

‘Wapens’

T-celtherapie bestaat ondertussen al in verschillende varianten. Binnen Sanquin wordt vooral gewerkt aan deze therapievorm op basis van tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL). Dit zijn T-cellen die al aanwezig zijn in de tumor, en op zich dus al de juiste wapens in huis hebben, maar tot nu toe niet sterk genoeg zijn gebleken. Carlijn Voermans, hoofd van de afdeling voor cellulaire therapie, legt uit hoe dat werkt in de praktijk. “We starten met tumorweefsel van een patiënt, dat we in kleine stukjes snijden, waarna we er met enzymen een single cel-suspensie van maken. Daarna worden de T-cellen in zo’n vijf weken opgekweekt tot een grote hoeveelheid, eerst in flessen en daarna in een speciale bioreactor. Tot nu toe hebben we daarmee in honderd procent van de gevallen succes.” De kweekcondities zijn daarbij dus zo ingesteld, dat alleen de T-cellen zich vermenigvuldigen, terwijl de aanwezige tumorcellen allemaal afsterven.

Terwijl het kweken van T-cellen op zich al een uitdaging is, maakt het feit dat ze uiteindelijk worden ingezet als geneesmiddel de praktische uitvoering nog extra ingewikkeld. Omdat het gaat om een zogenaamd Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP), moet het laboratorium van Voermans aan dezelfde eisen voldoen als een farmaceutisch laboratorium. Alle werkzaamheden worden dus gedaan onder Good Manufacturing Practices (GMP)-condities in verschillende cleanrooms en speciale faciliteiten.

Behandeling van melanoom

Voermans en haar collega’s kweken T-cellen op dit moment bijvoorbeeld voor een klinische studie met TIL-therapie in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis in Amsterdam. De studie is gericht op de behandeling van melanoom, een agressieve vorm van huidkanker. “De eerste resultaten van een pilotstudie waren zodanig veelbelovend, dat de behandeling ook al tijdelijk wordt vergoed door de ziektekostenverzekeraars”, vertelt Voermans. “Daarmee kan dit een goede behandelmethode zijn voor patiënten die niet goed reageren op andere vormen van immuuntherapie”, zegt Amsen.

Microscopische afbeeldingen van de kern van gewone mesodermale cellen (A) en de (gekreukelde) kern van gekweekte mesenchymale stromale cellen (B). De groene kleur komt van lamin A/C-eiwitten, structurele eiwitten uit een eiwitnetwerk onder de kernmembranen die de vorm en grootte bepalen van de kern. De blauwe kleur komt van Dapi, een stof die chromatine kleurt in de kern.

Eigenwijze kweekcellen

Idealiter zouden gekweekte cellen dezelfde eigenschappen moeten hebben als cellen die zich in het lichaam van de patiënt zelf hebben ontwikkeld. De praktijk bij de ontwikkeling van cellulaire therapie is echter weerbarstig. Zo is het bijvoorbeeld van belang dat de gekweekte cellen niet alleen de juiste wapens hebben om bijvoorbeeld een tumor aan te vallen, maar ook de juiste beweeglijkheid. Dat was een punt waar Carlijn Voermans, hoofd van de afdeling voor cellulaire therapie bij Bloedbank Sanquin tegenaan liep bij haar onderzoek naar een cellulaire therapie op basis van mesenchymale, stromale cellen. Dit zijn hele jonge cellen die in het lichaam uitrijpen tot cellen die deel uitmaken van ondersteunende weefsels, zoals kraakbeen, botten en vetweefsel. Ze spelen een belangrijke rol in het aansturen van onder meer bloedstam- en beenmergcellen. Voermans: “Normaal gesproken migreren bijvoorbeeld geïnjecteerde, bloedvormende stamcellen vanzelf terug naar het beenmerg, maar deze gekweekte, mesenchymale, stromale cellen bleken dat niet goed te doen. Toen we dat onderzochten, zagen we dat de cellen meer roteren dan dat ze migreren, en dat de celkern ook een vreemde vorm had, met een soort gekreukeld membraan.” Voermans en haar collega’s moeten nog verder uitzoeken hoe ze dat kunnen oplossen. Mogelijk werkt het beter als ze alleen bepaalde subsets van de mesenchymale cellen gaan opkweken.





Carlijn Voermans, hoofd van de afdeling voor cellulaire therapie: "T-cellen worden opgekweekt tot een grote hoeveelheid, eerst in flessen en daarna in een speciale bioreactor. Tot nu toe hebben we daarmee in honderd procent van de gevallen succes."

Optimaliseren

Ondertussen werken Amsen en zijn collega's nog aan de verdere ontwikkeling van deze vorm van T-celtherapie. "Een belangrijke vraag is in hoeverre de gekweekte T-cellen precies dezelfde eigenschappen hebben als degene in de tumor en hoe je daarvoor kunt zorgen", vertelt Amsen. De onderzoekers voegen daarvoor bepaalde groeifactoren toe aan het kweekmedium, maar zijn nog bezig met onderzoek om dat verder te optimaliseren. Amsen vervolgt: "Een probleem is ook dat T-cellen vaak maar tijdelijk werken en relatief snel hun functie verliezen. Het blijkt dat ze nog wel RNA aanmaken, maar dat niet meer vertalen in eiwit." De uitdaging is nu nog om te ontdekken waar dat aan ligt en hoe dat kan worden aangepast.

Genetische modificatie

Een tweede vorm van T-cel therapie is de zogenaamde CAR T-celtherapie. CAR T-cellen zijn T-cellen die in het lab door genetische modificatie zijn voorzien van een extra stukje DNA. Dit DNA codeert voor een Chimeric Antigen Receptor (CAR), een T-cel receptor waaraan een antilichaam is gekoppeld tegen een tumoreiwit. Hierdoor richt deze T-cel zijn pijlen specifiek op tumorcellen. "Wij doen hiervoor alleen het invriezen van de

“Dingen doen die normaal gesproken niet kunnen”

T-cellen", vertelt Voermans. "We sturen de T-cellen naar een farmaceutisch bedrijf, die ze vervolgens genetisch modificeert met behulp van een retroviraal of lentiviraal construct, en daarna brengen wij het weer naar het ziekenhuis voor het bedside ontdooien. Het ministerie heeft speciaal toestemming gegeven voor deze vorm van genetische modificatie."

Spannend

De CAR T-celtherapie wordt bijvoorbeeld al toegepast voor de behandeling van leukemie of B-cel-lymfoom. "Bij kinderleukemie zijn hiermee spectaculaire resultaten behaald bij heel agressieve vormen van leukemie", vertelt Amsen. Overigens is het nog wel een behandeling met forse bijwerkingen, omdat de T-cellen bij deze vorm van kanker niet alleen de tumorcellen aanvallen, maar ook een deel van het eigen immuunsysteem, de B-cellen.

"Ik vind dit echt een van de spannendste gebieden van de biologie, omdat je hiermee dingen kunt doen die normaal gesproken niet kunnen", zegt Amsen. Wereldwijd wordt nog hard gewerkt aan de verdere ontwikkeling van deze technologie, vertelt hij. "Het is lastig om een antigeen te vinden dat alleen op tumoren voorkomt en niet op andere lichaamscellen. Misschien kun je beter kijken naar combinaties van meerdere antigenen, waarbij de T-cel alleen in actie komt als beide antigenen worden herkend." Zelf wil Amsen in zijn onderzoeksgroep ook meer inzetten op onderzoek naar CAR T-celtherapie. **L**