

Kunnen wij nieuwe T cel receptoren ontdekken die kankercellen herkennen?

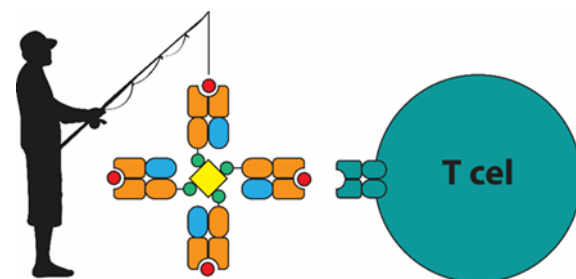
T cellen zijn een belangrijk onderdeel van ons afweersysteem. Ze patrouilleren door het lichaam en houden in de gaten of er ergens cellen zijn die niet in ons lichaam thuishoren, zoals virusbesmette cellen. Als ze zo'n "vreemde" cel vinden, maken ze die onschadelijk. T cellen herkennen deze vreemde cellen met behulp van een soort antenne aan hun oppervlak: de T-celreceptor (TCR). Elke T cel heeft zijn eigen unieke antenne, waardoor elke T cel weer iets anders kan herkennen. Zo zijn sommige T cellen met de goede TCR in staat om cellen opsporen die besmet zijn met het griepvirus, terwijl andere T cellen weer iets anders kunnen herkennen.

Op onze afdeling proberen we de kracht van T cellen te gebruiken om bloed- en beenmergkanker te genezen. Immers, als een T cel een TCR heeft die gericht is tegen de kanker, dan kan hij die herkennen en doden. Als allereerste in de wereld testen we in patiënten bijvoorbeeld een TCR tegen NPM1, een afwijkend eiwit op sommige vormen van acute myeloïde leukemie (AML). Ook starten we binnenkort met een groot onderzoek naar een TCR tegen BOB1, een eiwit wat aanwezig is op vormen van lymfeklierkanker en multiple myeloom. (zie ook artikel van Johannes Wellershoff).

Deze TCR behandelingen zijn op dit moment echter nog maar beschikbaar voor een klein gedeelte van de patiënten met bloed- en beenmergkanker. Dit komt omdat er aan meerdere voorwaarden moet worden voldaan. Ten eerste moet het doeleiwit (zoals gemuteerd NPM1 of BOB1) aanwezig zijn in de betreffende kanker. Daarnaast moet dat doeleiwit door het juiste HLA-type aan de T cellen worden aangeboden. Omdat er heel veel verschillende HLA-typen bestaan, werkt één TCR maar bij een beperkte groep mensen, namelijk degenen met precies dat HLA-type.

In ons huidige onderzoek proberen we met een nieuwe benadering TCR's te vinden die voor een veel groter gedeelte van de AML inzetbaar is. In plaats van te zoeken naar afwijkende doeleiwitten in eigen HLA (zoals gemuteerd NPM1), richten we ons nu op normale doeleiwitten in afwijkend HLA. Per HLA-type kunnen we op deze manier veel makkelijker een geschikte TCR vinden. Daardoor zou TCR-therapie in de toekomst voor veel meer patiënten beschikbaar kunnen komen.

In het bloed zit maar een héél klein aantal T cellen met precies de TCR waar wij naar op zoek zijn. Daarom moeten we die specifieke T cellen eruit "vissen". Daarvoor hebben we in het laboratorium tetrameren gemaakt: dit zijn moleculen die functioneren als een soort hengel die precies aan één bepaald type TCR kan binden (zie plaatje).



Omdat we TCR's wilden vinden tegen veel verschillende doeleiwitten (33 in totaal), hebben we 133 verschillende "hengels" gemaakt. In bloed van gezonde vrijwilligers (ongeveer 1,4 miljard T cellen) hebben we op deze manier 4427 T cellen opgevist – dat is ongeveer 0,0003% van alle T cellen. Die opgeviste cellen testen we vervolgens uitgebreid in het laboratorium om te zien of ze echt het juiste doeleiwit herkennen.

Een klein deel doorstaat al deze testen (tussenstand 3 december 2025: 135 verschillende T cellen) en lijkt inderdaad de juiste TCR te hebben. Met deze gevonden T cellen gaan we nu verder. De volgende stap is om te onderzoeken of ze in staat zijn om AML-cellen in het laboratorium te doden.

Alles bij elkaar is het echt zoeken naar een speld in een hooiberg. Maar met deze nieuwe aanpak denken we dat we TCR-therapie in de toekomst voor veel meer AML patiënten beschikbaar kunnen maken.



www.lumcfoundation.nl

LUMC Foundation - Doelfonds Leukemie

Stafsecretariaat Hematologie
Leids Universitair Medisch Centrum
C2R-140, Postbus 9600, 2300 RC Leiden
071 – 526 2267

www.doelfondsleukemie.nl
www.lumcfoundation.nl

IBAN NL35 INGB 0000 115111
t.n.v. LUMC Foundation – Doelfonds Leukemie

De afdeling Hematologie van het Leids Universitair Medisch Centrum zoekt naar nieuwe wegen om de behandeling van patiënten met leukemie, lymfeklierkanker 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.

Algemeen Nut
Beogende Instelling
ANBI

T cellen als levend geneesmiddel

LUMC Research Report
december 2025

Doelfonds
Leukemie



LUMC Research Report december 2025

Essentie van het onderzoek

Immuuntherapie met afweercellen speelt een belangrijke rol bij de behandeling van verschillende vormen van kanker. Bij kwaadaardige aandoeningen van het bloedvormend systeem kunnen afweercellen worden gebruikt die afkomstig zijn van de patiënt of van een gezonde donor. Afweercellen kunnen in het laboratorium getraind of zodanig veranderd worden dat ze de kwaadaardige cellen herkennen en ingezet worden als immuuntherapie voor de behandeling van leukemie, lymfeklierkanker of multipel myeloom.

Afweer tegen de kwaadaardige cellen

Bepaalde afweercellen, de zogenaamde T-cellen, spelen een essentiële rol bij de bescherming tegen virussen en andere ziekteverwekkers. T-cellen kunnen onderscheid maken tussen gezonde ofwel onbeschadigde cellen in ons lichaam die met rust gelaten moeten worden, en cellen die veranderd zijn doordat zij bijvoorbeeld door een virus geïnfecteerd zijn en daarom moeten worden opgeruimd. T-cellen herkennen virus-geïnfecteerde cellen niet doordat ze het virus zelf "zien", maar omdat de geïnfecteerde cellen door de infectie zó zijn veranderd dat ze er "lichaamsvreemd" uitzien. Zo zorgt het afweersysteem ervoor dat niet alleen bekende ziekteverwekkers kunnen worden aangevallen, maar ook nog onbekende ziekteverwekkers worden bestreden. Dit maakt het mogelijk dat ook kankercellen van de patiënt kunnen worden aangevallen door T-cellen, wanneer die kwaadaardige cellen er voldoende "lichaamsvreemd" uitzien.

Bij een allogene stamceltransplantatie worden de stamcellen van de patiënt, inclusief de kwaadaardige cellen, door intensieve chemokuren uitgeschakeld en vervangen door stamcellen van een donor. T-cellen van de donor, die enkele maanden na de stamceltransplantatie worden toegediend, gaan de resterende kwaadaardige cellen van de patiënt opruimen, omdat ze die cellen zien als 'lichaamsvreemd'. Daarom kan het toedienen van donor T-cellen na transplantatie heel effectief zijn in het bestrijden van ziekten. Als donor T-cellen in de aanval gaan tegen de bloedvormende cellen van de patiënt, waar ook de kwaadaardige cellen deel van uit maken, wordt de tumor opgeruimd. De gezonde bloedvorming in de patiënt is na de transplantatie van donor origine en zal niet door donor T-cellen worden aangevallen.

Maar niet alleen de kwaadaardige cellen, ook gezonde weefsels en organen van de patiënt kunnen door donor T-cellen als lichaamsvreemd worden gezien. Immuuntherapie met T-cellen vergt daarom sturing om zo effectief mogelijk de ziekte op te ruimen, met zo min mogelijk schade voor de gezonde weefsels. De balans tussen het therapeutisch effect en het schadelijk effect wordt voor een belangrijk deel bepaald door het aantal en soort genetische verschillen tussen de patiënt en de donor.

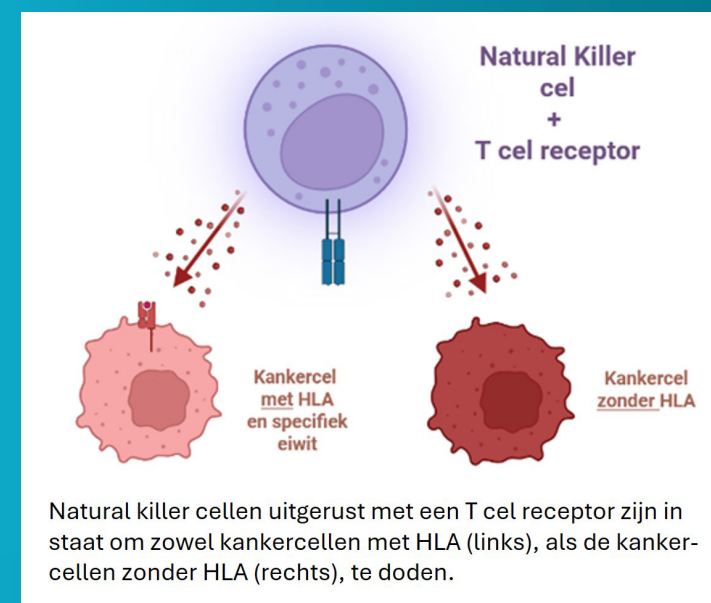
Ook afweercellen van de patiënt zelf kunnen in het laboratorium worden aangepast zodat zij kwaadaardige cellen als lichaamsvreemd herkennen en opruimen. Dit kan bijvoorbeeld door T-cellen van de patiënt uit te rusten met een unieke antenne die ervoor zorgt dat de T-cellen specifiek de kwaadaardige cellen herkennen en vervolgens deze cellen vernietigen.

In het laboratorium zijn we al vele jaren bezig om nieuwe kanker-specifieke antennes, te karakteriseren die in de toekomst gebruikt kunnen worden voor deze T-cel therapieën. Verscheidene klinische studies hebben ook al laten zien dat een behandeling met T-cellen uitgerust met tumor specifieke antennes effectief kan zijn. Ook bij deze behandeling is het van belang de effectiviteit zo hoog mogelijk te maken met zo min mogelijk bijwerkingen.

Ontsnappen van kanker aan T-cel therapie

Na T-cel therapie kunnen kankercellen soms ontsnappen aan de behandeling doordat zij de herkenningstructuren, die T-cellen nodig hebben om kankercellen als lichaamsvreemd te zien, kunnen verliezen of verbergen. Wanneer deze structuren niet meer zichtbaar zijn op de kankercel, kan de T-cel de kankercel niet meer herkennen en dus ook niet opruimen. Om kankercellen voor te blijven, óók wanneer ze deze herkenningstructuren missen, onderzoeken wij in het laboratorium de inzet van een ander type afweercellen, namelijk de natural killer-cellen (NK-cellen), voor immuuntherapie. NK-cellen kunnen namelijk juist heel goed kankercellen doden die geen herkenningstructuren meer tonen.

In het laboratorium bestuderen we hoe NK-cellen werken, hoe we deze afweercellen kunnen aanpassen en hoe we ze kunnen inzetten om in de toekomst de behandeling van leukemie, lymfeklierkanker en multipel myeloom verder te verbeteren.



Stand van zaken

BOB1-TCR: TCR T-celtherapie voor patiënten met B-celtumoren

B-cellen zijn belangrijke cellen van ons afweersysteem. Ze produceren onder andere antilichamen en activeren verschillende afweercellen bij een infectie. Net als andere gezonde cellen kunnen B-cellen kwaadaardig worden en uitgroeien tot agressieve B-celtumoren. Bekende voorbeelden hiervan zijn acute B-celleukemie, diffuus grootcellig B-cellymfoom en multipel myeloom, ziekten die tot op heden nog ongeneeslijk zijn. Op de afdeling Hematologie van het LUMC werken wij aan nieuwe behandelwijzen voor B-celtumoren. Uit onderzoek weten we dat gezonde B-cellen veel interactie hebben met andere cellen van het immuunsysteem en dat kwaadaardige B-cellen zeer gevoelig kunnen zijn voor een aanval door T-cellen. In een nieuwe klinische studie in het LUMC proberen we daarom T-cellen van patiënten zo af te richten dat zij B-cellen, waaronder ook kwaadaardige B-cellen, kunnen herkennen en aanvallen. Hiervoor maken wij gebruik van het feit dat elk celtype unieke eiwitten produceert en continu stukjes van deze eiwitten op het celoppervlak in HLA moleculen aan T-cellen presenteert. Zo kunnen T-cellen een afweerreactie opstarten zodra zij een vreemd stukje eiwit op een lichaamscel tegenkomen, bijvoorbeeld een stukje van een viruseiwit of een gemuteerd eiwit. Een voorwaarde hiervoor is wel dat T-cellen over de juiste T-cel receptor (TCR) moeten beschikken. In TCR T-celtherapie helpen wij de T cellen hierbij een handje.

BOB1 is een eiwit dat uitsluitend in B-cellen voorkomt en elke B-cel presenteert een stukje van BOB1 op het celoppervlak. Patiënteigen T-cellen beschikken onder normale omstandigheden niet over de juiste TCR om dit signaal op te pikken. Zij zijn namelijk getraind om gezonde lichaamseigen eiwitten zoals BOB1 te negeren. Het is ons echter gelukt een TCR te identificeren in de T-cellen van een gezonde donor die, wanneer deze in T-cellen

van patiënten wordt ingebracht, wél in staat is het gepresenteerde stukje BOB1 te herkennen en aan te vallen. Deze TCR noemen wij BOB1 TCR. De behandeling waarbij T-cellen van patiënten worden geïsoleerd en daarna met de BOB1 TCR worden uitgerust en vervolgens aan patiënten worden teruggegeven, noemen we BOB1 TCR T-celtherapie. Experimenten in het laboratorium hebben laten zien dat B-celtumoren met deze therapie goed en veilig opgeruimd kunnen worden. Ook in muismodellen bleek de therapie zeer effectief. We hebben daarom goede hoop dat deze nieuwe BOB1 TCR T-celtherapie tot gunstige resultaten in patiënten met verschillende B-celtumoren kan leiden.

In mei 2025 hebben we het voorstel voor de klinische studie met BOB1 TCR T-celtherapie ingediend bij de medisch-ethische toetsingscommissie. Dit voorstel is in augustus 2025 goedgekeurd. We hopen derhalve begin 2026 de eerste patiënten met B-celtumoren in het kader van onze klinische studie te kunnen behandelen. Het belangrijkste doel van de studie is het beoordelen van de veiligheid van de therapie en het bepalen van de meest geschikte dosering. Bij een succesvolle afronding kan in het vervolgonderzoek de effectiviteit van de behandeling verder worden onderzocht, met als streven om BOB1 TCR T-celtherapie in de toekomst voor een brede patiëntpopulatie beschikbaar te maken.

Johannes Wellershof
(Arts Onderzoeker in opleiding)

Alternatieve strategie voor T-cel therapie om ontsnapping te voorkomen

Eén van de behandelingen die wordt ontwikkeld door de afdeling Hematologie is therapie met T-cellen gericht tegen kankercellen. Normaalgesproken ruimen T-cellen lichaamscellen op die geïnfecteerd zijn met een virus. Een geïnfecteerde cel maakt zich zichtbaar voor het afweersysteem door stukjes eiwit van het virus aan het celoppervlak te tonen. Deze eiwit stukjes worden aan de T-cellen gepresenteerd in een soort houdertjes genaamd HLA. De T-cellen herkennen de afwijkende eiwit stukjes met hun T-celreceptor. Als de T-celreceptor het afwijkende eiwit in het HLA herkent, wordt de T-cel geactiveerd en de geïnfecteerde cel gedood. Dit mechanisme kan ook gebruikt worden bij de behandeling van kanker. Kankercellen maken namelijk ook eiwitten, die alleen voorkomen in de kankercellen. Stukjes van deze eiwitten worden ook gepresenteerd in HLA, net als bij een virus-geïnfecteerde cel. De kankercel is daardoor zichtbaar voor het afweersysteem en wordt herkend door een specifieke T-cel receptor (TCR). Toch heeft het merendeel van de patiënten zelf geen goede afweercellen tegen de kankercellen. We zijn daarom, in het bloed van gezonde mensen, op zoek gegaan naar T-cellen met een TCR die de kankercellen wél herkent. Deze kanker-specifieke TCRs zijn uitgebreid in kaart gebracht en

kunnen overzet worden naar andere T-cellen, ook naar T-cellen van patiënten. Uitgerust met deze TCR herkennen T-cellen van de patiënt de kankercellen met een afwijkend eiwit in het HLA. De T-cellen kunnen dan deze 'zieke cel' doden. Deze therapie werkte al goed in het laboratorium en in muizen, en wordt nu getest in patiënten (zie bovenstaand artikel van Johannes Wellershoff).

Echter weten wij dat kankercellen potentieel kunnen ontsnappen aan deze TCR T-cel therapie, doordat er ook kankercellen zijn die het houdertje waarin het eiwit wordt gepresenteerd, het HLA, verbergen. Wanneer het HLA niet meer zichtbaar is op kankercellen, kan het eiwit ook niet meer door de T-cellen worden herkend en de kankercellen niet worden opgeruimd. Om de kankercellen slim af te zijn en ook kankercellen zonder HLA aan te kunnen vallen, onderzoeken wij in het laboratorium de mogelijkheid om een ander type immuuncel in te zetten voor TCR therapie. Deze immuuncellen worden de natural killer-cellen genoemd, en de naam zegt het al een beetje, deze cellen zijn van nature goed in staat om tumorcellen te doden, vooral tumorcellen die hun HLA verbergen. De eerste resultaten laten zien dat het mogelijk is om de eerder gevonden TCRs over te zetten naar de natural killer-cellen van een donor. Uitgerust met deze TCR waren de natural killer-cellen in staat om zowel de kankercellen met het specifieke eiwit en zijn HLA-houdertje, als de kanker cellen zonder HLA-houdertje, te doden. Met deze alternatieve strategie hopen wij in de toekomst een oplossing klaar te hebben, wanneer blijkt dat kankercellen inderdaad ontsnappen aan TCR T-cel therapie door het verbergen van hun HLA.



Els van Hees
(Arts onderzoeker in opleiding)