

Nederlandse samenvatting

Ik realiseer mij dat voor mensen die niet bekend zijn met het onderwerp van dit proefschrift een groot deel van de inhoud onbegrijpelijk is. Toch gaat het over processen waar wij allen dagelijks mee bezig zijn. Cellen zijn net mensen, in de zin dat zij elkaar kunnen aantrekken, contact kunnen maken en dat er dan allerlei reacties kunnen plaatsvinden. Dit kan, net als bij mensen, leiden tot mooie zaken als liefde, maar ook tot ruzie en oorlog. In het geval van kanker is het noodzakelijk dat er een oorlogsstrijd gevoerd wordt in ons lichaam. Dit proefschrift gaat over de oorlog die cellen van ons immuunsysteem voeren tegen kankercellen en over de tactieken die daarbij door beide partijen worden ingezet.

Kanker ontstaat in eerste instantie, doordat er in de genen van een cel een fout optreedt. Onder normale omstandigheden hoort zo'n verkeerde cel dood te gaan (*apoptose*) of opgeruimd te worden. Als dit opruimmechanisme onvoldoende werkt groeit de cel ongebreideld verder. Ons immuunsysteem wordt nu in staat geacht deze kankercellen te herkennen en te verwijderen, deze verdedigingslinie wordt *tumor immune surveillance* genoemd. Ons immuun systeem is als het ware continu aan het opletten, niet alleen of er indringers zijn, zoals bacteriën en virussen, maar ook of er kankercellen aan het groeien zijn. Indien dit bewakingsstelsel faalt, kan een kanker cel uitgroeien tot een hele tumor. Uit eerder onderzoek zijn duidelijk aanwijzingen gekomen dat tumor immune surveillance bij een aantal kankersoorten een rol speelt maar hoe groot die rol is, is nog niet geheel duidelijk. Doel van het onderzoek beschreven in dit proefschrift is om de rol van tumor immune surveillance bij patiënten met leukemie beter in kaart te krijgen en deze bevindingen te kunnen aanwenden voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

Jaarlijks worden in ons land ongeveer 600 mensen getroffen door acute myeloïde leukemie. Leukemie is kanker van de witte bloedcellen en ontstaat in het beenmerg waar alle bloedcellen worden gemaakt uit stamcellen. Ongeveer 80% van de patiënten met acute leukemie kunnen met chemotherapie worden genezen (*in complete remissie komen*), maar helaas krijgt toch de helft van deze patiënten binnen 2 jaar de ziekte weer terug (*recidief of relapse*). Kennelijk zijn er toch kleine restjes van de ziekte achtergebleven (*minimale restziekte of minimal residual disease*) die weer kunnen uitgroeien tot leukemie.

Een belangrijke aanwijzing voor het bestaan van tumor immune surveillance komt van de observatie dat stamceltransplantatie met stamcellen van een gezond persoon patiënten met tumoren kan genezen. Getransplanteerde stamcellen (*graft*) groeien in de patiënt uit tot een nieuw immuunsysteem dat de patiënt (*de host*) als vreemd gaat zien en daartegen gaat reageren. Er ontstaat een immunologische afweerreactie tegen de "gezonde" cellen van de patiënt (*graft-versus-host*) maar ook een afweerreactie tegen de eventueel achtergebleven leukemische cellen (*graft-versus-leukemia*). Er blijkt een duidelijke relatie te bestaan tussen het optreden van graft-versus-host ziekte en een betere prognose voor de patiënt. Kennelijk, als er een flinke afweerreactie optreedt door een

gezond immuunsysteem, worden ook de achtergebleven leukemische cellen herkend en opgeruimd. Dit geeft aan dat leukemische cellen in principe goed door ons immuunsysteem herkend kunnen worden.

Het eerste doel van dit proefschrift is geweest om te onderzoeken *hoe* leukemische cellen herkend worden door cellen van ons immuunsysteem. Maar zoals in elke oorlogssituatie proberen de beide partijen zich te camoufleren en elkaar te misleiden (*subversion*). Het ontrafelen van deze tactieken is van groot belang en noodzakelijk om effectieve immunotherapieën te ontwikkelen.

In ons laboratorium worden vaccins ontwikkeld die aan patiënten gegeven kunnen worden, als zij in complete remissie lijken na chemotherapie, maar er toch nog kleine restjes ziekte zijn achtergebleven (minimale restziekte). Doel van de vaccinatie is om dan het immuunsysteem weer te activeren zodat de laatste restjes ziekte ook opgeruimd worden en er een levenslange effectieve bewakingslinie tegen leukemie wordt gerealiseerd. Deze vaccins kunnen bestaan uit onschadelijk gemaakte kankercellen die in het laboratorium zo veranderd zijn dat ze weer goed herkend worden door cellen van het immuunsysteem.

Een van de belangrijkste cellen van ons immuunsysteem die een rol speelt bij de reactie tegen kankercellen is de T cel (gevormd in de thymus of zwezerik). T cellen komen in actie als ze een eiwit krijgen aangeboden op een voor hun herkenbaar "presenteerblaadje". Dit presenteerblaadje heet een MHC molecuul en zit op bijna al onze cellen. Als een cel geïnfecteerd is met bijvoorbeeld een virus gaat hij delen hiervan op zijn "presenteerblaadje" aan T cellen aanbieden om een afweerreactie op te roepen. Indien er afwijkende eiwitten ontstaan in kankercellen kunnen deze kanker-eiwitten ook in MHC moleculen aan het immuunsysteem worden aangeboden. We kennen 2 soorten MHC moleculen; klasse I en klasse II moleculen. Tot nu toe is aangenomen dat vooral eiwitten die in klasse I moleculen worden aangeboden van belang zijn voor afweer tegen tumoren.

In deel A van dit proefschrift wordt veel aandacht besteed aan de rol van klasse II moleculen. Aanleiding hiertoe was de bevinding dat een verstoorde presentatie van eiwitten door MHC klasse II moleculen op leukemische cellen is geassocieerd met een slechtere prognose van patiënten met acute myeloïde leukemie. Verstoorde eiwit presentatie vindt plaats als er op het "presenteerblaadje" een eigen eiwit blijft plakken, dit eiwit heet CLIP. Doordat CLIP blijft zitten kunnen de cellen niet aan het immuunsysteem laten zien dat ze eigenlijk kanker-eiwitten in zich hebben. Patiënten met een hoge CLIP expressie op hun leukemische cellen laten dus hun leukemie-eigenschappen niet goed aan het immuunsysteem zien (**ze zijn gecamoufleerd**) en hebben daardoor een kortere overleving. Deze bevindingen en een uitgebreide beschrijving van de functie van MHC klasse II moleculen staan in hoofdstuk II en III. Omdat de prognostische waarde van MHC klasse II moleculen op leukemische cellen een nieuwe bevinding was, hebben we met verdere experimenten willen bewijzen dat deze bevinding klopte. Daartoe zijn leukemische cellen genetisch veranderd (*transfectie met een siRNA*) waardoor ze optimaal eiwitten via MHC klasse II moleculen zouden kunnen presenteren. Vervolgens zijn de

genetisch veranderde en de onveranderde leukemische cellen in kweek gebracht met T cellen van het immuunsysteem. T cellen bleken inderdaad veel actiever te reageren op de genetisch veranderde cellen die goed hun eiwitten via klasse II moleculen kunnen presenteren. Deze genetische verandering zou een vaccin effectiever kunnen maken.

In hoofdstuk V wordt de rol van MHC klasse II moleculen beschreven bij de ziekte chronische lymfatische leukemie (CLL). Dit is doorgaans een minder agressieve vorm van leukemie. Ook bij deze ziekte bleek er een duidelijk negatieve relatie tussen de aanwezigheid van CLIP op de leukemie cellen en de hoeveelheid actieve T cellen.

In deel B worden nog andere tactieken van leukemische cellen en immuuncellen beschreven. Hoofdstuk VI gaat over het myelodysplastisch syndroom (MDS). Deze ziekte kan beschouwd worden als een voorstadium van leukemie. We zien dat er iets mis is met MDS cellen maar ze gedragen zich (nog) niet als echte leukemie cellen. De verwachting was dat bij patiënten met dit syndroom het immuunsysteem zeer actief zou zijn om te proberen de ziekte in bedwang te houden. Dit hebben we onderzocht en bleek inderdaad zo te zijn. Cellen van ons immuunsysteem, in dit geval NK (*natural killer*) cellen, waren in staat direct MDS (vroege kanker) cellen te doden (**spioneren en vergiftigen**). Dit was nog niet eerder aangetoond en is een belangrijke bevinding omdat patiënten met MDS steeds vaker behandeld worden met geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden.

Hoofdstuk VII gaat over TRAIL. TRAIL is een eiwit dat veel van onze immuuncellen bezitten en wat "dodelijke" eigenschappen heeft. Als een T cel of een NK cel zich uitrust met TRAIL, en zich vervolgens bindt aan een receptor op zijn slachtoffercel zal deze cel sterven (*kiss of death*). Maar kankercellen zouden geen kankercellen zijn als ze hier weer niet een tegenactie op hadden gevonden, namelijk de aanmaak van een nreceptor, TRAIL-R3 genaamd. (**kogelvrij vest aantrekken**). Patiënten met een hoge expressie van deze nreceptor hadden een slechte prognose. Wederom een aanwijzing dat immuunreacties een belangrijke rol spelen bij de progressie van leukemie. Maar ook weer een kans om effectieve therapie te ontwikkelen want bij onze experimenten bleek dat leukemiecellen wel dood gaan als je die nreceptor weet te omzeilen. Middelen die dit kunnen (in dit geval mapatumumab) worden al uitgetest bij patiënten met andere vormen van kanker maar zouden dus bij de behandeling van leukemie ook effectief kunnen zijn.

Als laatste wordt in hoofdstuk VIII de rol vanIDO beschreven. IDO is een eiwit dat de groei en activatie van T cellen remt. IDO speelt een belangrijke rol in de placenta waar het er voor zorgt dat T cellen van de moeder de foetus niet afstoten. Leukemie cellen blijken ook IDO te kunnen produceren en kunnen daarmee het immuunsysteem verlammen (**traangas**). Patiënten met veel IDO overleven korter. Ook dit biedt mogelijkheden voor therapie omdat er IDO remmers ontwikkeld zijn.

Samenvattend: in dit proefschrift worden een aantal eigenschappen beschreven van leukemische cellen (CLIP, TRAIL-R3, IDO) die er voor zorgen dat ze minder goed herkend worden door cellen van ons immuunsysteem en zo dus ontsnappen aan ons ingebouwde

bewakingsstelsel (**escape from surveillance**). Deze bevindingen bieden mogelijkheden om betere vaccins te maken die het immuunsysteem weer kunnen activeren en om gerichte therapieën tegen leukemie te ontwikkelen. Leukemie is oorlog, maar ik hoop met het ontrafelen van ontsnappingstechnieken van leukemiecellen het einde van deze oorlog dichterbij te hebben gebracht!