

Moleculaire en immuunfenotypische kenmerken van chronische myeloïde leukemie in een tijdperk van veranderende therapeutische strategieën

Tot slechts een decade geleden was therapie van CML zeer onbevredigend. De enige curatieve therapie optie was een allogene stamceltransplantatie (SCT). Echter, door beperkte beschikbaarheid van donoren of beperkingen vanwege de leeftijd van de patiënt kwam slechts een derde van de patiënten hiervoor in aanmerking. Bovendien was de therapie gevaarlijk en leidde tot substantiële morbiditeit en mortaliteit. Het alternatief, interferon alfa met of zonder cytarabine, was matig actief in slechts een deel van de patiënten en werd door bijna allen slecht verdragen. In de meerderheid van de patiënten werden daarom geen acceptabele therapieresultaten behaald. Tegen deze achtergrond startten wij de onderzoeken die beschreven worden in dit proefschrift. Met het oog op het grote aantal patiënten dat niet geschikt was om een allogene SCT te ondergaan, deden we eerst een onderzoek naar de haalbaarheid en effectiviteit van autologe SCT. Hoewel we niet verwachtten genezing te bereiken met deze procedure, mikten we op vertraging van progressie van deze fatale ziekte. Opmerkelijk genoeg detecteerden we minder contaminerende maligne cellen na de eerste inductiechemotherapiekuur dan na de tweede. Deze bevinding is interessant maar niet gemakkelijk te verklaren (hoofdstuk 8). Ten gevolge van de komst van de zeer effectieve tyrosinekinaseremmer imatinib verbeterden de resultaten van therapie daarna dramatisch. Toch respondeert nog steeds een substantieel aantal patiënten onvoldoende en zelfs na de introductie van tweede generatie tyrosinekinaseremmers, zoals dasatinib, nilotinib en bosutinib, blijft blastencrisis CML een groot probleem, zoals geïllustreerd wordt door twee gevallen die in dit proefschrift worden beschreven (hoofdstuk 10 en 11).

In een preliminaire poging om de genetische achtergrond van progressie van CML te ontrafelen identificeerden wij in een groot aantal patiënten door middel van suppressie subtractie hybridisatie genen die in het verloop van de ziekte differentieel tot expressie kwamen (hoofdstuk 2). Verschillende kandidaat-genen die potentieel een rol spelen in de ontwikkeling van blastencrisis werden gevonden. Jammer genoeg lijkt een van de veelbelovende genen, IL-8, irrelevant na nauwkeuriger onderzoek. Andere kandidaat-genen, zoals GAS2, worden nu onderzocht met de hoop op het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor therapie.

Intussen zijn nieuwe therapieën voor blastencrisis CML dringend nodig. Demethylerende middelen zoals decitabine en 5-azacytidine zijn recent beschikbaar gekomen voor de klinische praktijk. Wij onderzochten hun potentiële waarde in CML blastencrisis door middel van een methyleringsspecifieke multiplex ligatie afhankelijke amplificatie waarmee methyleringspatronen van tumorsuppressorgenen konden worden bepaald (hoofdstuk 7). Inderdaad konden we aantonen dat er uitgebreide methylering bestaat in blastencrisis CD34+ progenitorcellen, hetgeen demethylerende therapie een veelbelovende therapie optie maakt die om verder klinisch en preklinisch onderzoek vraagt.

Beter dan het verbeteren van de uitkomst van blastencrisis is het voorkómen ervan. Dit kan alleen maar bereikt worden door het optimaliseren van de resultaten van de behandeling in de chronische fase. Zoals we laten zien in hoofdstuk 9, lijkt de toevoeging van cytarabine aan imatinib een versterkte antileukemische activiteit te hebben boven imatinib alleen. De huidige gerandomiseerde HOVON-78 studie waarin imatinib vergeleken wordt met imatinib plus twee kuren van intermediair gedoseerde cytarabine zal de waarde van combinatietherapie op een prospectieve wijze vaststellen.

Een belangrijke barrière bij het bereiken van genezing is de inherente resistentie van CML stamcellen tegen een groot aantal middelen, waaronder de tyrosinekinaseremmers. Daarnaast zijn deze persisterende stamcellen een potentiële bron van blastencrisis initiërende cellen. Leukemische stamcellen maken gebruik van allerlei mechanismen om antileukemische middelen te weerstaan, zoals besproken wordt in hoofdstuk 1. Helaas delen zij veel van deze mechanismes met normale hemopoietische stamcellen, hetgeen farmacologische manipulatie van deze mechanismes niet-leukemie specifiek maakt en daarmee waarschijnlijk te toxisch. Immuntherapeutische benaderingen zouden specifiek CML stamcellen kunnen doden zonder toename van toxiciteit, het meest waarschijnlijk in samenwerking met tyrosinekinaseremmers. In hoofdstuk 4 tonen we aan dat imatinib geen effect heeft op de T-cel stimulerende eigenschappen van CML afgeleide dendritische cellen, hetgeen impliceert dat gelijktijdige tyrosinekinaseremming en immuntherapie mogelijk is. Echter, vaccinatie strategieën hebben tot nu toe weinig klinische effectiviteit laten zien. Daarom is identificatie van nieuwe leukemie- en stamcelspecifieke aangrijpingspunten nog steeds nodig. Met dat doel ontwikkelden wij een nieuwe flowcytometrische methode waarmee maligne van normale stamcellen in chronische fase CML met grote zuiverheid konden worden onderscheiden (hoofdstuk 5). Tevens konden wij aantonen dat CD90 een leukemiespecifieke marker is bij diagnose (hoofdstuk 6) hetgeen wijst op een mogelijke rol van CD90 als potentieel leukemieaangrijpingspunt.

Nooit tevoren was het mogelijk om maligne en benigne stamcelleeb binnen een en dezelfde patiënt in zulk een betrouwbare en prospectieve wijze te selecteren. Momenteel gebruiken wij deze techniek om benigne en maligne stamcellen van nieuwe gediagnosticeerde CML patiënten te verzamelen teneinde daarmee vergelijkende tests uit te voeren. Op deze wijze verwachten wij nieuwe CML stamcelspecifieke therapeutische aangrijpingspunten te kunnen identificeren waarmee het pad naar nieuwe specifieke signaaltransducerremmers of innovatieve immunologische therapieën hopelijk wordt geëffend.