



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## CD20 as target for immunotherapy

Engelberts, P.J.

### Citation

Engelberts, P. J. (2019, January 10). *CD20 as target for immunotherapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68231>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68231>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/68231> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Engelberts, P.J.

**Title:** CD20 as target for immunotherapy

**Issue Date:** 2019-01-10

# Samenvatting in het Nederlands

Ons lichaam wordt dagelijks blootgesteld aan ziekteverwekkers (een verzamelnaam van alles wat een biologische oorsprong heeft en ons lichaam ziek maakt, zoals virussen en bacteriën), afkomstig van buiten het eigen lichaam. Zonder juiste verdediging (afweer) zullen deze pathogenen zich in ons lichaam vermenigvuldigen en schade aanbrengen. Het afweersysteem, ofwel het immuunsysteem, beschermt ons lichaam tegen ziekteverwekkers. Het immuunsysteem bestaat onder andere uit witte bloedcellen en antilichamen (zie hieronder).

Ziekte kan echter ook ontstaan doordat normale cellen, die in ons lichaam thuishoren, ontsporen. Bijvoorbeeld in het geval van kanker. Alle cellen in ons lichaam hebben een functie. Om die te kunnen uitvoeren moeten ze delen en veranderen zodat ze specifieke taken kunnen uitvoeren (differentiëren). Als deze cellen hun taak hebben uitgevoerd gaan ze dood en komen er weer nieuwe cellen. Soms raken cellen defect en blijven ze delen, dit noemen we kanker (een term die bedacht is door Hippocrates en afgeleid is uit het Griekse woord voor krab: Karkinos).

De kennis die we hebben over de manier waarop het immuunsysteem ons beschermt tegen ziekteverwekkers, kan worden toegepast voor de behandeling van kanker. Daarover gaat dit proefschrift.

## B CELLEN

Ons immuunsysteem verdedigt ons lichaam tegen ziekteverwekkers en omdat deze divers zijn en ook nog kunnen veranderen doet ons immuunsysteem dat ook: het adaptieve immuunsysteem. B cellen zijn één van de verschillende soorten witte bloedcellen, en zijn een essentieel onderdeel van dit adaptieve immuunsysteem. B cellen zijn in staat om eiwitten (antilichamen) te maken die deze ziekteverwekkers herkennen en eraan binden. Als een antilichamen eenmaal gebonden zijn aan een ziekteverwekker, kan de rest van het immuunsysteem de ziekteverwekker nu herkennen en opruimen. Omdat de B cellen in staat zijn om aanpassingen te doen aan de antilichamen kan het immuunsysteem heel veel verschillende ziekteverwekkers herkennen en dus uiteindelijk vernietigen. Soms zijn het echter ook de B cellen die defect raken en ontsporen, waardoor ze veranderen in kankercellen. Een B cel kanker noemen we een lymfoom of een leukemie, afhankelijk van waar de ontsporing van de B cel plaatsvindt en waar de zieke cellen worden aangetroffen.

## ANTILICHAMEN

Antilichamen, zoals geproduceerd door B cellen in het lichaam, zijn bedoeld om de brug te vormen tussen herkenning van een ziekteverwekker en de vernietiging daarvan. Omdat er veel verschillende soorten ziekteverwekkers zijn, zijn er ook

veel verschillende soorten antilichamen. De antilichamen zijn te vinden in 5 varianten (klassen): IgM, IgG, IgD, IgA en IgE. Daarnaast bestaan er verschillende subtypen. IgG, het meest voorkomende antilichaam subtype in het bloed, heeft 4 verschillende subtypen: IgG1, IgG2, IgG3 en IgG4.

Antilichamen kunnen ook als medicijn gegeven worden om ons lichaam te helpen om kanker te bestrijden. Dit noemen we immunotherapie, ofwel een behandeling die het immuunsysteem helpt kanker te bestrijden. Deze therapeutische antilichamen, die meestal van type IgG1 zijn, binden dan aan één specifiek kenmerk van de kankercellen. Zo zijn er bijvoorbeeld antilichamen die CD20 herkennen, een eiwit dat uitsluitend op B cellen te vinden is, en dus ook op kankercellen die afkomstig zijn van B cellen. Door patiënten met een lymfoom of leukemie antilichamen tegen CD20 te geven, gaan deze antilichamen aan de kankercellen binden, waardoor het immuunsysteem van de patiënt de kanker kan opruimen.

## PROMOTIEONDERZOEK

Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik gekeken naar de manier waarop bestaande CD20 antilichamen werken, en nieuwe medicijnen bestudeerd en ontwikkeld om lymfomen te bestrijden.

Lymfomen zijn door de jaren heen steeds beter te behandelen geworden, eerst door de introductie van chemotherapie en daarna door de toevoeging van een CD20-specifiek antilichaam (rituximab) aan de chemotherapie. Hierdoor is lymfoom niet altijd meer een dodelijke ziekte en is de

levensverwachting van patiënten met lymfoma aanzienlijk verbeterd. Helaas zijn er nog steeds mensen die niet reageren op de behandeling (resistent of refractair) of patiënten die eerst een positief effect van de medicijnen op de kanker hadden maar waar uiteindelijk de ziekte terugkeert (relapse). Omdat de zieke cellen niet (meer) reageren op rituximab maar ze nog wel het eiwit waar tegen rituximab gericht is op hun cel oppervlakte hebben (CD20), is er veel onderzoek gedaan naar andere antilichamen die CD20 herkennen. Deze antilichamen kunnen mogelijk wel de kanker opruimen in de relapse of refractaire patiënten. In hoofdstuk 2 heb ik een overzicht gegeven van alle tegen CD20 gerichte antilichamen en afleidingen daarvan die beschreven zijn in de literatuur in de periode van 1980-2018.

In de eerste fase van mijn promotieonderzoek heb ik me vooral bezig gehouden met de ontwikkeling van ofatumumab. Dit therapeutische antilichaam gericht tegen CD20 is door Genmab ontwikkeld voor de behandeling van B cel tumoren en is goedgekeurd voor de behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL, een van de meest voorkomende B cel tumoren). Zo was ik betrokken bij het ontwikkelen van een methode om CD20 expressie op cellen te kunnen meten met gebruik van antilichamen specifiek voor CD20. Dit werk is beschreven in hoofdstuk 3.

Daarnaast heb ik in hoofdstuk 4 onderzocht op welke manier het immuunsysteem een bijdrage levert aan de effectiviteit van ofatumumab en andere CD20-specifieke antistoffen. Zo kan een antilichaam witte

bloedcellen aan het werk zetten om een zieke cel onschadelijk te maken. Ook kan een antilichaam bepaalde eiwitten (complement eiwitten, ook onderdeel van het immuunsysteem) gebruiken om “gaten” maken in de zieke cel waardoor deze dood gaat. We kwamen erachter dat ofatumumab en sommige andere CD20 antistoffen op meerdere manieren gebruik kunnen maken van complement eiwitten. Naast de “normale” (directe) manier om complement eiwitten te activeren kunnen antilichamen tegen CD20 ook indirect complement activeren, de zogenoemde “accessory CDC”.

Naast antilichamen worden er ook andere nieuwe medicijnen ontwikkeld tegen lymfomen. Hiervan zijn de small molecules (kleine moleculen) die gemaakt zijn om B cel receptor (BCR) signalering plat te leggen het meest veelbelovend. De B cel receptor signalering is een essentieel proces voor kankercellen die afkomstig zijn van B cellen, en zonder die signalering gaan ze dood. Om nog meer kankercellen te doden zou je beide medicijnen (antilichamen en small molecules) kunnen combineren. Helaas laten we in hoofdstuk 5 zien dat dit niet zo simpel is. Zo zorgen de small molecules er voor dat sommige witte bloedcellen minder goed werken waardoor de antilichamen niet meer zo effectief zijn in het doden van kankercellen.

Ondanks het feit dat therapeutische antilichamen terdege werken voor de meeste mensen met kanker zijn er toch mensen die niet (meer) reageren op de behandeling. Met als uiteindelijk doel om nieuwe kansen te bieden voor zulke patiënten, werkte ik aan een project om een nieuw

therapeutisch antilichaam te ontwikkelen: DuoBody-CD3xCD20. DuoBody-CD3xCD20 herkent zowel CD20 op de (zieke) B cel als CD3 op de gezonde T cel, een ander soort witte bloedcel. T cellen zijn erg effectief in het uitschakelen van ziekteverwekkers of zieke cellen en er zijn ook ontzettend veel T cellen in je lichaam. Maar uit zichzelf zullen T cellen zich niet richten tegen lymfoom of leukemie cellen. Door een antistof te maken die gelijktijdig aan CD3 en CD20 kan binden, worden de T cellen dicht bij de zieke B cellen gebracht, waardoor de T cellen de zieke B cellen kunnen uitschakelen. De preklinische bestudering van DuoBody-CD3xCD20 is beschreven in hoofdstuk 6 en momenteel wordt de veiligheid van dit medicijn getest in mensen met lymfoom.

In hoofdstuk 7 beschrijf ik de rol van CD20 in de ontwikkeling van B cellen. Jarenlange studie van de beschikbare literatuur aangaande CD20 bracht me tot nieuwe inzichten waarvan ik hoop dat ze uiteindelijk zullen leiden tot de totstandkoming van betere medicijnen gericht tegen CD20. Verder worden in hoofdstuk 7 alle hoofdstukken in een wat bredere context geplaatst waarbij er gekeken wordt naar de relevantie van de bevindingen tijdens mijn promotie onderzoek met betrekking tot lymfoom therapie.