



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Clinical and immunological outcome after paediatric stem cell transplantation in inborn errors of immunity

Lum, S.H.

Citation

Lum, S. H. (2021, January 20). *Clinical and immunological outcome after paediatric stem cell transplantation in inborn errors of immunity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/139163>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/139163>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/139163> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Lum, S.H.

Title: Clinical and immunological outcome after paediatric stem cell transplantation in inborn errors of immunity

Issue date: 2021-01-20



Chapter 12

Appendices

Samenvatting

Het is 52 jaar geleden dat de eerste allogene hematopoëtische cel transplantaties (HCT's) succesvol werden uitgevoerd voor aangeboren afweerstoornissen (IEI) of wel primaire immunodeficiënties genaamd (PID). HCT is nu een alom geaccepteerde, curatieve behandeling voor veel PID's. **Hoofdstuk 1** beschrijft de principes en transplantatiestrategieën van HCT bij PID, vroeg optredende transplantatie complicaties en late effecten. **Hoofdstukken 2 en 3** rapporteren veranderingen in transplantatie procedures en uitkomsten in de afgelopen tien jaar bij kinderen met chronische granulomateuze ziekte (CGD) en MHC klasse II-deficiëntie. We hebben aangetoond dat het gebruik van niet-verwante en haplo-identieke familie donoren in de afgelopen jaren geassocieerd was met uitstekende overleving, vergelijkbaar met gematchte familie donoren. **Hoofdstuk 4** geeft een op de literatuur gebaseerd overzicht van indicaties, uitkomsten en perspectieven/ overwegingen van HCT voor monogene auto-immuunziekten.

Hoofdstuk 5 beschrijft de eerste en grootste serie waarin transplantatie resultaten worden vergeleken van diverse *ex vivo* T-cel depletie methoden bij 105 kinderen met PID in de afgelopen 30 jaar. Dit overzicht toont duidelijk de verbetering aan in overleving na transplantatie, de lagere incidentie van GVHD met de meer recente technieken, en het succesvolle gebruik van CD3 + TCR $\alpha\beta$ / CD19-depletie bij patiënten met een breed scala van niet-SCID PID. **Hoofdstuk 6** vergelijkt de transplantatie resultaten van niet-T cel gedepleteerde HLA-gematchte grafts gecombineerd met alemtuzumab *in vivo* en *in vitro* T-gedepleteerde HLA-mismatched grafts middels TCR $\alpha\beta$ / CD19-depletie bij kinderen met PIDs. Overlevings- en GvHD-resultaten waren vergelijkbaar, behalve bij oudere kinderen > 5 jaar. Bij T cel gedepleteerde HCT's werd wel een hogere incidentie van viremie en vertraagde CD3-restitutie .

De **hoofdstukken 7-9** richten zich op late effecten na HCT voor PID. **Hoofdstuk 7 en 8** presenteren de grootste analyse van auto-immuniteit na HCT bij PID en de betrokken risicofactoren. De cumulatieve incidentie 5 jaar na HCT van auto-immuuncytopenie (AIC) en niet-hematologische auto-immuniteit was respectievelijk 9% en 7%, waarbij AIC zich voornamelijk manifesteert in het eerste jaar, terwijl niet-hematologische AID een cumulatieve incidentie vertoonde in de jaren daarna). **Hoofdstuk 9** bespreekt recent gepubliceerde literatuur gericht op de risicofactoren en het patroon van maligniteiten die voorkomen voor en na HCT bij kinderen met PID.

Toekomst perspectieven

In het huidige tijdperk van HCT wordt in toenemende mate **gepersonaliseerde celtherapie** gebruikt, met vooral een gedetailleerde samenstelling van transplantaten, geïndividualiseerde dosering van conditioneringsmedicatie en het gebruik van conditionering op basis van antilichamen, om de veiligheid en transplantatie resultaten te verbeteren en de toxiciteit op lange termijn voor kinderen met PID te verminderen. Na de succesvolle ervaringen bij het gebruik van TCR $\alpha\beta$ / CD19-depletie is de verwijdering van naïeve (TCR $\alpha\beta$ + CD45RA+) T-cellen ontwikkeld als een nieuwe methode van transplantaatselectie met de potentie om verbeterde reactiviteit tegen pathogenen te verkrijgen middels geheugen-T-cellen (TCR $\alpha\beta$ + CD45RO+), zonder een bijkomend verhoogd risico op GVHD. We zijn nu een nieuwe prospectieve studie aan het opzetten, gebaseerd op **CD45RO + geheugen T-cel toediening**, met als doel het herstel van adaptieve immuniteit te versnellen en daarmee de incidentie van virale infecties te verminderen bij patiënten die behandeld worden met *in vitro* (I thought this was used in ex vivo T cell depleted transplants only) T-gedepleteerde transplantaten. Het aantonen van werkzaamheid en veiligheid van deze strategie zou de drempel verlagen om een HCT met een mismatched donor uit te voeren wanneer een gematchte donor ontbreekt. Hiermee zouden veel PID-gerelateerde complicaties en transplantatie gerelateerde morbiditeit en mortaliteit die met elk jaar vertraging toenemen kunnen worden vermeden.

Aangezien de transplantatie overleving voor PID de afgelopen jaren dramatisch is verbeterd, zijn de conventionele algehele, complicatie-vrije, GvHD-vrije en recidief-vrije overleving onvoldoende om de lange termijn resultaten te meten bij patiënten die mogelijk een goede overleving hebben, maar wel met permanente orgaanschade en transplantaat disfunctie. **Permanente orgaanschadevrije, immunodeficiëntievrije overleving** kan een nieuw eindpunt zijn waarmee het mogelijk wordt om de kwaliteit van leven op lange termijn te meten voor overlevenden na HCT. Een multi-center samenwerking is vereist om dit nieuwe eindpunt voor PID te ontwikkelen. Bovendien moet het succes van pediatrische HCT niet alleen worden bepaald op basis van objectieve klinische resultaten.

Patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten (PROM's) spelen een cruciale rol bij het bepalen van de ziektelast en / of behandeling vanuit het perspectief van de patiënt. In de context van PID zijn PROM's belangrijk om de uitkomsten voor en na HCT te vergelijken, evenals tussen getransplanteerde patiënten en degenen die alleen ondersteunende medische therapie krijgen. PROM's hebben de potentie om de evaluatie van de wetenschappelijke waarde van stamcel / genterapie en de impact op lange termijn resultaten te optimaliseren.

Aangezien de meeste patiënten met SCID en niet-SCID PID die werden behandeld met HCT nu truijschoots tot in de volwassenheid overleven, is er behoefte aan **programma's**

voor overlevers van PID-transplantaties om monitoring van de gezondheidstoestand voor deze overlevenden voort te zetten. Bij patiënten met PID kan HCT de ziekteuitingen veroorzaakt de onderliggende defecten in hematopoëtische stamcellen (HSC's) genezen, echter de eventuele niet-hematopoëtische ziekte-manifestaties worden niet gecorrigeerd door HCT. Daarom is een succesvolle HCT niet noodzakelijk geassocieerd met volledig herstel van de gezondheidstoestand.

HCT is een van de twee modaliteiten die PID kunnen genezen, de andere modaliteit is gentherapie. In de afgelopen drie decennia heeft gentherapie zich ontwikkeld van een biologisch concept tot een klinische realiteit voor een toenemend aantal monogene aandoeningen. Gentherapie, met behulp van de benadering van gen-additie, wordt nu geëxploreerd als een therapeutische optie voor een groeiend aantal PID's. Nauwkeurig targetting door middel van gen-editing zoals CRISPR / Cas9 en TALENS is voor sommige ziekten ook in ontwikkeling en deze alternatieve technologie kan de beperkingen van conventionele gentherapie mogelijk overwinnen. Gezien de veelbelovende resultaten van recente klinische onderzoeken, is het waarschijnlijk dat gentherapie het komende decennium de standaardzorg zal worden voor een aantal PID's.

Succesvolle HCT en gentherapie zijn zeer effectieve instrumenten die het leven van kinderen met PID verbeteren en elk kind met PID verdient een curatieve behandeling. Ontwikkeling van universele donoren met behulp van geavanceerde graft-engineering en vooruitgang in gentherapie benaderingen zullen geleidelijk het belangrijkste obstakel van "geen beschikbare geschikte donor" elimineren.