



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Levensvatbaarheid van het levend geneesmiddel

Heemskerk, M.H.M.

Citation

Heemskerk, M. H. M. (2023). *Levensvatbaarheid van het levend geneesmiddel*. Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3618867>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3618867>

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

Prof. dr. Mirjam H.M. Heemskerk

Levensvatbaarheid van het levend geneesmiddel



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Levensvatbaarheid van het levend geneesmiddel

Oratie uitgesproken door

Prof. dr. Mirjam H.M. Heemskerk

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht
Immunotherapie van Kanker, in het bijzonder het ontwikkelen van celtherapie
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 2 juni 2023



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.

Toen ik, op 1 maand na, 25 jaar geleden als onderzoeker begon bij de afdeling hematologie van het LUMC had ik grote dromen. Niet alleen wilde ik het afweersysteem bestuderen en beter begrijpen, maar ik wilde het ook gebruiken om tumoren aan te vallen en op te ruimen.

Tijdens de sollicitatiegesprekken had ik laten blijken dat ik niet geïnteresseerd was in een tijdelijke postdoc positie, maar dat ik mijn eigen onderzoeksgroep gericht op een nieuw onderzoeksgebied wilde opzetten. Ik had dus grote dromen die ik waar wilde maken.

Het afweersysteem

Ons afweersysteem, ook wel het immuunsysteem genaamd, heeft als doel ons te beschermen tegen indringers zoals bacteriën en virussen. Sinds de coronapandemie weten we allemaal maar al te goed wat een virus is en wat voor grote problemen zo 'n klein organisme kan veroorzaken. Aangezien ik tijdens mijn promotieonderzoek op de afdeling Immunologie van de diergeneeskunde faculteit in Utrecht had gewerkt aan een coronavirus (het muis hepatitis virus) dat muizen infecteerde en ernstig ziek maakte, heb ik mij direct na de start van de pandemie afgevraagd welke rol de verschillende componenten van het afweersysteem spelen bij het opruimen van het virus. Tijdens mijn promotieonderzoek hadden we namelijk aangetoond dat één type afweercellen, genaamd T cellen, in staat waren om muizen te beschermen tegen een dodelijke infectie met dit type coronavirus.

Ons lichaam kent een eerste lijn van verdediging tegen ziekteverwekkende micro-organismen zoals virussen, waarbij de huid en slijmvliezen een heel belangrijke rol spelen. Als het virus uiteindelijk toch binnen is gekomen, heeft het maar één doel: cellen van het lichaam binnendringen om zich daar te kunnen vermenigvuldigen. Ons afweersysteem heeft

verschillende celtypen om ofwel het virus te vernietigen of te voorkomen dat het virus zich vermenigvuldigt. Een bepaald type afweercellen, de zogenaamde B cellen, kunnen antistoffen maken die zich hechten aan het virusdeeltje, om zo te voorkomen dat het gemakkelijk cellen kan binnendringen. Als het virus toch cellen heeft geïnfecteerd en het virus zich kan gaan vermeerderen, kunnen de antistoffen er niet meer bij en zijn de zogenaamde T cellen nodig om de virus geïnfecteerde cellen te doden. Als alle virus geïnfecteerde cellen zijn opgeruimd, is de infectie onder controle en kan het lichaam weer herstellen. Dat T cellen belangrijk zijn voor het beschermen van ons lichaam tegen virale infecties is al heel lang bekend. Toch was er bij de coronapandemie vooral aandacht voor SARS-CoV2 specifieke antistoffen tegen het virus. Een belangrijke reden hiervoor was dat deze antistoffen heel gemakkelijk te meten zijn in het bloed, maar uiteindelijk is de belangrijke rol van T cellen zowel in bescherming tegen ernstige infectie als bij vaccinatie bevestigd.

Dat virussen zowel bij de mens als in het dierenrijk, maar ook in het plantenrijk problemen opleveren wist ik van jongs af aan al. Ik ben opgegroeid in een bollenkwekersgezin. In het voorjaar liep mijn vader door de paden van de in bloei staande bollenvelden om "ziek te zoeken". Wat inhield dat hij alle virus geïnfecteerde bollen verwijderde. Deze virus geïnfecteerde bollen moesten zo snel mogelijk verwijderd worden omdat het virus ook de andere bollen kon besmetten. Dat een bol geïnfecteerd was met een virus was te zien aan de kleurveranderingen op het blad en de bloem. In eerste instantie geeft de virusinfectie een karakteristieke kleurverandering van de bloem, een soort vlammen. Deze onverwachte en onvoorspelbare kleurverandering leidde in het begin van de zeventiende eeuw zelfs tot de tulpenmania, waarbij handelaren voor veel geld deze tulpenbollen verkochten aan geïnteresseerden en speculanten. De waarde van enkele tulpenbollen was in het jaar 1636 zelfs vergelijkbaar met de waarde van een herenhuis in Amsterdam. Maar zoals gezegd een virus geeft problemen en hoewel het direct na infectie nog lijkt alsof de bol bestand is tegen het virus,

leidt de infectie tot verminderde groei van de bol en gaat de bol uiteindelijk dood. Dit leidde er in de 17^{de} eeuw ook uiteindelijk toe dat de vraag naar deze tulpen stagneerde en de markt instortte, wat het einde betekende van de tulpenmania.

Ons afweersysteem, zoals eerder gezegd, heeft als doel ons te beschermen tegen indringers zoals bacteriën en virussen. Het afweersysteem is dus continu zijn omgeving aan het controleren om te zien of alles goed gaat. Hier zou de analogie getrokken kunnen worden met het ziekzoeken in de bollenteelt, waar ook alles wat vreemd is verwijderd moet worden. Het afweersysteem moet hierbij onderscheid maken tussen het eigen lichaam, wat het als zelf ofwel normaal moet zien en de indringers, wat het als vreemd moet zien. Tijdens de ontwikkeling van het immuunsysteem hebben de afweercellen, ook wel T cellen genaamd, dit onderscheid geleerd te maken en hierdoor weten de T cellen wat zij als zelf ofwel normaal moeten zien. Doordat de T cellen nu weten wat zelf is, weten ze ook dat alles wat niet zelf is, vreemd is. En alles wat vreemd is zal door de T cellen worden geïnterpreteerd als een indringer en moet daarom vernietigd worden. Het is natuurlijk heel erg belangrijk dat de T cellen dit onderscheid goed maken, want zonder deze opvoeding/ontwikkeling zou het afweersysteem het eigen weefsel kunnen gaan herkennen en aanvallen wat schade van de weefsels tot gevolg zou hebben.

Ik kan hier een anekdote vertellen waarbij mijn man Hans de hoofdrol speelt. Ik als bollendochter ben opgevoed door mijn ouders en heb in de loop van de jaren van mijn vader geleerd onderscheid te maken tussen de verschillende soorten bloemen en welke bloemen ziek zijn. Toen ik op een zondag samen met Hans door de bollenvelden liep en ik alle foute tulpen aan het verwijderen was, liep Hans een aantal paden verderop en dacht ook heel goed bezig te zijn. Maar wat bleek toen we terug liepen naar huis, Hans had juist alle goede tulpen uitgetrokken! Mijn vader was natuurlijk even ontstemd, maar later hebben we er vaak om moeten lachen.

Waarom krijgen mensen kanker

Ons lichaam bestaat uit miljarden cellen die de verschillende structuren van ons lichaam vormen en al deze cellen hebben goed gedefinieerde functies. Zoals het opnemen van voedingsstoffen, het samentrekken van onze spieren en het afvoeren van afvalproducten. Een heel belangrijke functie van cellen is dat ze kunnen vermeerderen door deling. Hierdoor ontstaan nieuwe cellen die weefsels kunnen vernieuwen of repareren. Goede voorbeelden hiervan zijn het dichtgroeien en genezen van een wond en het weer aan elkaar groeien van een gebroken bot. In cellen zit erfelijk materiaal, het DNA. Als cellen delen moet het DNA worden gekopieerd. Bij het kopiëren van het DNA wordt af en toe een foutje gemaakt. Meestal is dit geen probleem en leeft de cel rustig voort, maar soms worden er in de loop van de tijd meerdere fouten gemaakt waarvan er een aantal de cel zo veranderen dat ze onafhankelijk van de rest van het lichaam ongeremd doorgroeien. Hierbij verdringen de kwaadaardige cellen de normale cellen en beschadigen de normale architectuur van het lichaam, waardoor de patiënt kan overlijden. Hoe ouder we worden, hoe vaker onze cellen zijn gedeeld, en hoe groter de kans op fouten in ons DNA en dus op het ontstaan van kanker. Maar ook omgevingsfactoren zoals roken en zonlicht verhogen de kans op veranderingen in ons DNA waardoor de kans op het ontstaan van kanker vergroot wordt. Bij het ontwikkelen van een geneesmiddel tegen kanker willen wij de functie van de T cellen gebruiken om alles wat vreemd en dus schadelijk is, op te sporen en te vernietigen. Wanneer wij de T cellen willen gebruiken om kankercellen aan te vallen, moeten de kankercellen dus wel als indringers gezien kunnen worden. Dit is in het lichaam van patiënten meestal niet het geval, want een kanker cel lijkt ondanks de veranderingen in het DNA nog steeds heel erg op de cellen waar hij uit ontstaan is. Eigenlijk zijn de kankercellen die als gevolg van factoren zoals roken en zonlicht zijn ontstaan, het meest veranderd en dus ook het meest vreemd en daarom kunnen deze kankersoorten soms al door T cellen worden herkend. Dit komt omdat deze kankercellen heel veel veranderingen in

het DNA hebben ondergaan. Voorbeelden van kankersoorten die door het afweersysteem van de patiënt als vreemd kunnen worden gezien zijn longkanker en huidkanker. In deze kankersoorten zijn vaak afweercellen en dan met name T cellen terug te vinden in de tumoren. Het afweersysteem is klaarblijkelijk gestart met het opruimen van de kankercellen, omdat de kankercellen als vreemd werden gezien. Echter het lukt vaak niet om alle kankercellen te vernietigen omdat de kanker in staat is het immuunsysteem te omzeilen en voor een deel uit te schakelen. Wanneer het immuunsysteem in deze tumoren met behulp van immunotherapie extra wordt geactiveerd kan dit leiden tot vernietiging van meer kankercellen door de afweercellen, en deze therapie met zogenaamde checkpoint remmers laat heel goede resultaten zien. Dat deze vorm van immuuntherapie niet alleen werkt voor huidkanker en longkanker maar ook voor andere kankersoorten waaronder een specifieke vorm van borstkanker, de triple negatieve borstkanker, hebben meerdere klinische studies nu laten zien en heb ik in de privésituatie van dichtbij mogen meemaken.

Het afweersysteem inzetten tegen kanker

Helaas zijn, zoals eerder gezegd, de meeste kankercellen niet zichtbaar voor het afweersysteem, omdat de kankercellen teveel lijken op de cellen waar ze uit zijn ontstaan. Voor deze kankersoorten moeten andere therapieën worden ingezet om vernietiging van de kankercellen te bewerkstelligen. Toedienen van afweercellen die zodanig veranderd zijn dat ze kankercellen kunnen herkennen, zou een interessante optie zijn. Dat het toedienen van afweercellen kan leiden tot het aanvallen en vernietigen van tumoren, is in verschillende kankertypen aangetoond. De chirurg Steven Rosenberg uit de USA heeft in de jaren 80 aangetoond dat uit tumoren die hij chirurgisch verwijderde, in het laboratorium kweekte en waaraan hij groeifactoren toevoegde, tumor specifieke T cellen konden uitgroeien. In het laboratorium kon hij aantonen dat deze T cellen de tumor konden herkennen en wanneer deze uitgegroeide T cellen in grote getalen werden toegediend konden

ze de tumoren vernietigen. In een deel van de patiënten heeft dit geleid tot genezing van de kanker. Vele onderzoeksgroepen hebben deze techniek verfijnd en door middel van grote klinische studies is nu aangetoond dat deze behandeling een drastische verbetering geeft in de ziektevrije overleving van dit type kankerpatiënten.

Dat het toedienen van afweercellen aan een patiënt kan leiden tot genezing van verschillende vormen van kanker, komt met name uit het vakgebied van de hematologie, het vakgebied waarin ikzelf werk, waar leukemie wordt behandeld met stamceltransplantatie. Alweer meer dan 50 jaar geleden werd stamceltransplantatie als behandeling voor leukemie ontwikkeld. De behandeling berust op de aanname dat intensieve chemotherapie en bestraling zorgt voor vernietiging van de tumorcellen, zodat de kans op genezing toeneemt. Omdat een intensieve behandeling ook gepaard gaat met vernietiging van gezonde cellen, waaronder het bloedvormend systeem, worden stamcellen van een gezonde donor teruggegeven zodat een nieuw gezond bloedvormend systeem kan worden opgebouwd. Bij het toedienen van deze stamcellen worden ook afweercellen van de donor mee gegeven. Deze donor T cellen zijn in de donor ontwikkeld en herkennen dus alles van de donor als lichaamseigen. Daarentegen hebben deze afweercellen de organen en cellen van de patiënt nog nooit gezien en de donor T cellen kunnen die als lichaamsvreemd zien en aanvallen. Om de kans op schade zo klein mogelijk te houden wordt er, omdat we allemaal anders zijn, naar een donor gezocht die genetisch zoveel mogelijk identiek is. Dit kan iemand in de naaste familie zijn of een donor afkomstig uit één van de stamcelbanken. De weefseltyping van de stamceldonoren worden namelijk wereldwijd uitgewisseld om zo de beste genetische match met de patiënt te kunnen vinden. Toch blijven er verschillen tussen donor en patiënt aanwezig, die kunnen leiden tot schade aan de organen van de patiënt, zoals huid, darm, lever en longen, maar het meest gevoelig is het bloedvormend systeem. Gelukkig vormt zich na de stamceltransplantatie een nieuw bloedvormend systeem, dat nu van donor origine is, waarbij dit

nieuwe bloedvormende systeem nu niet meer door de donor T cellen als lichaamsvreemd wordt gezien. Alleen de resterende bloedcellen van de patiënt, inclusief de kwaadaardige cellen, zullen door de donor T cellen als lichaamsvreemd worden gezien en aangevallen worden.

Het aanvallen door de donor T cellen van de kwaadaardige cellen van het bloedvormend systeem waaronder leukemie, lymfklierkanker en het multiple myeloom vallen, is het gewenste effect van de stamceltransplantatie. Dit levert het therapeutische effect van de stamceltransplantatie en wordt het zogenaamde graft versus leukemie effect genoemd. Dit anti-leukemie effect van de donor T cellen zorgt ervoor dat de leukemie cellen worden opgeruimd met dezelfde efficiëntie als virus specifieke T cellen een virale infectie onder controle krijgen. De donor T cellen zijn dus een krachtig geneesmiddel voor de patiënt na stamceltransplantatie.

6

Omdat er naast dit positieve anti-leukemie effect ook schade aan de organen van patiënten kan ontstaan, zijn we in het LUMC de afgelopen jaren bezig geweest om de positieve en negatieve effecten van donor T cellen na stamceltransplantatie gedetailleerd in kaart te brengen. In eerste instantie ontdekten de onderzoekers Jon van Rood en Els Goulmy zo'n 35 jaar geleden dat er donor T cellen zijn die uitsluitend bloedcellen van de patiënt kunnen herkennen en dus niet de andere lichaamscellen aanvallen. Terwijl er ook veel donor T cellen waren die zowel bloedcellen als andere lichaamscellen van de patiënt konden herkennen. Op basis van deze verschillen in reactiviteiten is het dus mogelijk om onderscheid te maken tussen gunstige T cellen die de kwaadaardige cellen aanvallen en de ongewenste T cellen die de schade aan de organen van de patiënt veroorzaken.

Van belang voor deze rede is dat u weet dat de T cellen zijn uitgerust met een antenne, genaamd de T cel receptor. Elke T cel heeft een unieke T cel receptor. De mens heeft miljarden T cellen met allen een unieke T cel receptor. Met de T cel receptor

kan de T cel onderscheid maken tussen lichaamseigen cellen en cellen die bijvoorbeeld geïnfecteerd zijn door een virus.

Uit een patiënt bij wie na stamceltransplantatie een goede graft-versus-leukemie-effect ontstond, hebben we in ons laboratorium T cellen weten te isoleren die een unieke T cel receptor tot expressie brachten, die de leukemie cellen van de patiënt kon herkennen. De T cellen waren specifiek gericht tegen het HA-1H, een eiwit dat alleen op bloedcellen voorkomt. De genetische code van deze unieke T cel receptor hebben we gekarakteriseerd en nagebouwd, zodat we deze leukemie specifieke antenne konden overbrengen in normale T cellen. Deze T cellen bleken in het laboratorium leukemie cellen te kunnen herkennen en doden. Ook in muizen met leukemie konden we aantonen dat na inspuiten van deze T cellen de leukemie in korte tijd werd opgeruimd. Op deze manier konden we een grote hoeveelheid T cellen maken met allemaal dezelfde T cel receptor en dus allemaal dezelfde specificiteit. In 2016 zijn wij de eerste klinische studie met dit type T cellen gestart. In deze studie hebben we laten zien dat het inderdaad mogelijk is T cellen uit een donor te isoleren, daarin de specifieke T-cel receptor tegen HA-1H te zetten en deze cellen vervolgens veilig toe te dienen aan patiënten die een stamceltransplantatie hebben ondergaan met stamcellen van diezelfde donoren.

Het LUMC heeft mede op initiatief van Fred Falkenburg sinds ongeveer 20 jaar een good manufacturing practice (afgekort GMP) laboratorium. Dit GMP laboratorium bevindt zich op de 10de verdieping van het LUMC en in dit laboratorium worden onder strikte condities T cel producten gemaakt die via een infuus toegediend mogen worden aan patiënten. In dit laboratorium hebben we verschillende T cel producten gemaakt, waaronder ook de HA-1H TCR T cellen, waarover ik eerder sprak. Binnenkort gaan we ook andere TCR T cel producten maken om in patiënten te testen.

Daarnaast heeft de afdeling Hematologie onder leiding van Marieke Griffioen en Fred Falkenburg de laatste jaren een grote

verscheidenheid aan nieuwe leukemie specifieke antigenen gekarakteriseerd. De T cel receptoren gericht tegen deze antigenen kunnen in de toekomst in combinatie met stamceltransplantatie gebruikt worden om leukemie heel gericht aan te vallen.

Mijn onderzoeksgroep heeft de afgelopen 10 jaar gezocht naar tumor-specifieke T cel receptoren waarmee zowel patiënten met een kwaadaardige ziekte van het bloedvormend systeem als ook patiënten met solide tumoren zoals bijvoorbeeld long, huid, oog, ovarium of prostaat kanker kunnen worden behandeld. Wij hebben deze T cel receptoren niet uit patiënten met kanker geïsoleerd, maar uit gezonde donoren. Het mooie hiervan is dat de patiënten geen stamceltransplantatie nodig hebben, omdat we bij deze vorm van therapie de lichaamseigen T cellen van de patiënt in het laboratorium veranderen, zodat ze na toediening de kwaadaardige cellen van de patiënt zelf gaan aanvallen en opruimen.

Het is hierbij van belang dat u weet dat de antennes op T cellen, de zogenaamde T cel receptoren, bepaalde structuren op cellen herkennen, de HLA moleculen, die korte stukjes eiwit tot expressie brengen. Deze korte stukjes eiwit kunnen afkomstig zijn van elk eiwit dat in de cellen wordt geproduceerd. Op deze manier kunnen de T cellen zien wat gezonde cellen zijn, want die brengen alleen stukjes eiwit van de lichaamseigen eiwitten in het HLA. Als een cel daarentegen geïnfecteerd is door een virus, worden er met name stukjes van virale eiwitten gepresenteerd in het HLA. Doordat deze korte stukjes virale eiwitten worden gepresenteerd aan de T cellen, weten de T cellen dat dit een geïnfecteerde cel is en wordt deze cel opgeruimd.

De HLA moleculen, die de korte stukjes eiwit presenteren, verschillen vaak tussen individuen en als er gezocht moet worden naar een geschikte stamcel donor is het essentieel dat de HLA moleculen tussen de donor en patiënt zoveel mogelijk hetzelfde zijn om de ongunstige effecten van een stamceltransplantatie zoveel mogelijk te voorkomen.

Wij zijn deze tumor-specifieke T cel receptoren op het spoor gekomen nadat een promovendus in mijn groep een leukemie patiënt na stamceltransplantatie uitgebreid heeft gekarakteriseerd. Deze patiënt was getransplanteerd met stamcellen van zijn broer waarbij 1 HLA molecuul verschillend was en de patiënt ontwikkelde zowel een gunstige anti-leukemie reactie als een levensbedreigende reactie tegen verschillende organen. Door nu de geactiveerde donor T cellen op het moment van deze reacties te isoleren, konden we bestuderen wat deze T cellen, die oorspronkelijk afkomstig waren van de donor, nu precies konden herkennen. Na uitgebreid onderzoek met vernieuwde technologieën konden we in samenwerking met de groep van Peter van Veelen aantonen dat de T cellen gericht waren tegen lichaamseigen eiwitten gepresenteerd in het HLA molecuul dat verschillend was tussen patiënt en donor. De donor T cellen waren niet ontwikkeld in de aanwezigheid van dit afwijkende HLA molecuul en dus niet tolerant voor de lichaamseigen antigenen gepresenteerd in dit voor de donor T cellen niet-eigen HLA molecuul, waardoor deze T cellen de patiënt cellen aanvielen. Een klein gedeelte van de geïsoleerde T cellen bleek een heel gunstig herkeningsprofiel te hebben en herkende alleen de leukemie cellen en niet de gezonde cellen. Na uitgebreide analyses bleken deze T cellen het tumor specifieke eiwit PRAME te herkennen. PRAME is een eiwit dat hoog tot expressie komt op veel verschillende tumortypen terwijl het niet of nauwelijks op gezonde cellen voorkomt. In het laboratorium hebben we kunnen aantonen dat deze PRAME specifieke T cellen heel effectief leukemie cellen konden aanvallen en doden, maar ook andere tumoren zoals long, huid, ovarium en oog tumoren konden aanvallen en opruimen. De genetische code van de PRAME T cel receptor hebben we gekraakt en overgezet in andere T cellen en deze in het laboratorium gemaakte PRAME-TCR T cellen waren net zo effectief als de oorspronkelijke T cellen. In samenwerking met het bedrijf Miltenyi zullen de PRAME-TCR T cellen binnenkort in een klinische fase I studie worden getest in patiënten met kanker.

De bevinding dat we T cellen kunnen aantonen in gezonde donoren die lichaamseigen antigenen kunnen herkennen in een niet-zelf HLA molecuul, heeft geleid tot een heel nieuwe onderzoeksrichting. Mijn onderzoeksgroep heeft de afgelopen jaren vele tumor specifieke T cel receptoren met behulp van deze strategie geïdentificeerd. Deze zijn allemaal uitgebreid gescreend om te controleren of ze voldoen aan alle criteria, zodat ze effectief en veilig zijn. Van het Koningin Wilhelmina fonds (KWF) hebben we recent een grote subsidie gekregen om één van de eerste T cel receptoren die we op deze manier hebben gevonden, gericht tegen BOB1, te kunnen testen in een klinische studie. BOB1 is een eiwit dat belangrijk is voor de activatie en groei van gezonde en maligne B cellen. De effectiviteit van de BOB1 TCR T cellen zal daarom onderzocht worden in patiënten die lijden aan de kwaadaardige B cel ziekte, multiple myeloom, ook wel de ziekte van Kahler genoemd.

Genetische modificatie van T cellen

Om de BOB1-TCR T cellen te maken brengen wij de genetische code van de BOB1-TCR in de T cellen van de patiënt met behulp van een virus. Daarna vermeerderen we de T cellen en dienen de cellen via een infuus toe aan de patiënt. Dit inbrengen van de genetische code in cellen noemen we genetische modificatie. Nadat de genetisch gemodificeerde T cellen aan patiënten zijn toegediend, zullen deze T cellen in het lichaam op zoek gaan naar de kankercellen en deze aanvallen en opruimen. Ook kunnen deze T cellen zich in het lichaam van de patiënt vermeerderen en daardoor voor lange tijd aanwezig blijven. Ze kunnen het lichaam dus blijvend controleren op de aanwezigheid van kankercellen en deze blijven aanvallen en opruimen. Met recht een levend geneesmiddel zou je kunnen zeggen.

Op dit moment hebben meerdere genetisch gemodificeerde T cel producten het tot een geregistreerd geneesmiddel gebracht. Hieronder vallen de T cellen van patiënten met bepaalde vormen van leukemie of lymfklierkanker, die uitgerust worden met een chimere antigeenreceptor (afgekort een CAR) tegen

het CD19 eiwit, dat op kwaadaardige B cellen voorkomt. Ook voor patiënten met de ziekte van Kahler, ofwel het multiple myeloom, is een CAR T cel product ontwikkeld, dat het eiwit BCMA herkent op de tumorcellen. In ons GMP laboratorium maken we in samenwerking met het bedrijf Galapagos op dit moment zelf CD19CAR T cellen, die in studie verband worden toegediend aan patiënten met lymfklierkanker.

Deze genetisch gemodificeerde T cel producten laten goede therapeutische effecten zien. Ongeveer de helft van de patiënten behandeld met CD19CAR T cellen zijn langdurig ziekte vrij. Toch komt bij een deel van de patiënten de ziekte weer terug. Dit kan enerzijds verklaard worden door de beperkte levensduur van de T cellen in het T cel product en anderzijds door ontsnapping van de ziekte. Ik kom hier later op terug.

Aangezien we in onze eerste klinische studie met de HA-1H TCR T cellen ook een beperkte levensvatbaarheid zagen van de T cellen in ons T cel product, werken we in mijn onderzoeksgroep aan het verbeteren van de levensduur van TCR gemodificeerde T cellen. In eerste instantie zijn we begonnen met het vergelijken van de functionaliteit van CAR T cellen en TCR T cellen. We ontdekten dat CAR T cellen betere en snellere killer cellen zijn dan TCR T cellen, maar dat de CAR T cellen op langer termijn in de aanwezigheid van veel tumorcellen minder goed vermenigvuldigen dan TCR T cellen, terwijl vermeerderen van het T cel product noodzakelijk is voor langdurige bescherming tegen de ziekte. Aan beide strategieën zitten dus voor- en nadelen. Met behulp van deze kennis onderzoeken we nu of toevoegen van co-stimulatorische structuren, groeifactor producerende helper T cellen, of small molecules de levensvatbaarheid van het T cel product kan verbeteren.

Daarnaast is er een probleem dat kwaadaardige cellen, omdat zij zo snel delen en veranderen, kunnen ontsnappen aan een eenvoudige therapie. Bij CD19CAR T cel therapie zien we in patiënten die na behandeling de ziekte terugkrijgen CD19 negatieve tumoren ontstaan. Ditzelfde is te zien in patiënten die met

BCMA CAR T cellen zijn behandeld. Daar worden BCMA negatieve of BCMA laag positieve tumoren gezien in patiënten die de ziekte terugkrijgen. Als we deze T cel therapieën vergelijken met een effectieve immuunreactie tegen een virale infectie of bij een anti-leukemie reactie na stamceltransplantatie, waarbij een verscheidenheid aan T cellen worden geactiveerd, dan is het niet zo vreemd. Misschien kan de tumor nog wel ontsnappen aan de controle van T cellen die gericht zijn tegen één eiwit of doelwitstructuur, maar het is onwaarschijnlijker dat de tumor kan ontsnappen aan een verscheidenheid aan T cellen die allemaal iets anders herkennen. Bij chemotherapie is het tegenwoordig heel normaal dat er een cocktail van verschillende chemotherapeutica wordt gegeven in plaats van therapieën achter elkaar. De kankercellen worden bij een combinatietherapie op verschillende manieren aangevallen, waardoor de ontsnappingskans van de individuele kankercellen drastisch verlaagd wordt.

Gepersonaliseerde T cel therapieën

Voor het ontwikkelen van effectieve T cel therapieën is het dus noodzakelijk dat we meerdere T cel producten gaan combineren. Recent hebben we zowel in het laboratorium als in muismodellen aangetoond dat combinatietherapie met TCR en CAR T cellen de kans op uitgroei van ontsnapte tumorcellen verkleint. Omdat wij de afgelopen jaren in het laboratorium veel verschillende TCRs hebben geïdentificeerd, kunnen we voor een groot aantal kanker typen combinatietherapie ontwikkelen waarbij we ofwel een CAR en een TCR combineren, of meerdere TCRs combineren. We ontwikkelen op deze manier gepersonaliseerde levende geneesmiddelen, die afhankelijk van de karakteristieken van de tumor en de patiënt worden samengesteld, een dus op maat gemaakt levend geneesmiddel.

Het is helaas complex om een gepersonaliseerd T cel geneesmiddel te maken dat bestaat uit verschillende componenten. De regelgeving vereist dat eerst alle individuele componenten apart getest worden, alvorens er een gecombineerd geneesmiddel van mag worden gemaakt. Aangezien elk individueel TCR

product maar in een beperkt aantal individuen werkzaam is, omdat de kankercellen zowel het specifieke tumor eiwit als het juiste HLA tot expressie moeten brengen, moeten er veel patiënten gescreend worden, voordat er voldoende patiënten zijn waarin TCR product getest kan worden.

Daarnaast is de regelgeving gericht op het vermijden van diversiteit in producten door alles zoveel mogelijk te willen standaardiseren, zodat risico's worden vermeden. Dit staat natuurlijk in schril contrast met een geïndividualiseerd T cel geneesmiddel, omdat daar juist per patiënt een andere samenstelling van product noodzakelijk is. En dan heb ik het nog niet eens over de kosten voor het produceren van een GMP virus dat codeert voor één tumor specifieke TCR! Zo'n GMP virus is nodig om de TCR in de T cellen van de patiënt af te leveren. Vanwege de kosten zijn we als academisch centrum niet in staat om op dit moment meerdere GMP virussen tegelijk te laten produceren.

Sinds een paar jaar lijken we een alternatief te hebben om T cellen genetisch te kunnen modificeren. Met behulp van CRISPR/Cas9 technologie kan de genetische code van de gewenste TCR op de gewenste plek in het DNA van de T cel worden geplaatst. Binnen mijn onderzoeksgroep hebben we de expertise om een tumor-specifieke TCR te plaatsen in het endogene TCR locus, waardoor T cellen op een haast fysiologische manier de TCR tot expressie brengen. Een groot voordeel van deze technologie is dat we de TCRs nu niet als GMP virus in onze vriezers klaar hoeven te hebben liggen, maar dat alleen de genetische code klaar hoeft te liggen. Wanneer wij nu de verschillende TCR codes op GMP niveau hebben laten produceren, kunnen we op een vrij eenvoudige manier en op basis van de karakteristieken van de kanker en de patiënt, het gewenste T cel geneesmiddel maken.

Helaas zijn er ook voor deze technologie een aantal valkuilen. Enerzijds is de efficiëntie nog niet zo hoog. Wijzelf maar ook andere onderzoeksinstituten werken hard aan de optimalisatie

hiervan en er wordt vooruitgang geboekt, dus waarschijnlijk is efficiëntie op de lange termijn geen probleem. Anderzijds zijn er veel octrooien op de CRISPR/Cas9 technologie ingediend, zodat het voor de toekomst onzeker is of er geen grote sommen geld moeten worden afgedragen aan de octrooihouders. Dit laat dan ook meteen een ander probleem zien. Door alle octrooien om de kennis van onderzoeksinstituten en bedrijven te beschermen wordt de wetenschap nu vertraagd.

Brede toepassing van een gepersonaliseerd geneesmiddel

Er moet dus eigenlijk wel iets gaan veranderen willen we een gepersonaliseerd levend geneesmiddel breed toepasbaar kunnen maken en dat ook nog betaalbaar is voor de gezondheidszorg. Hier spelen academische centra en onderzoeksinstituten een belangrijke rol. De onderzoekers en klinici in deze instellingen moeten zich kunnen richten op proof-of-concept studies, bij voorkeur in samenwerking met andere instellingen. Omdat er veel verschillende producten moeten worden gemaakt, is het belangrijk dat we ons richten op het productieproces en minder op maar enkele individuele producten. En we zullen moeten accepteren dat dit per product en per productie site verschillende producten zal opleveren. Dus niet wachten met studies tot alles qua harmonisatie en standaardisatie is gewaarborgd. Natuurlijk moeten we goed de veiligheid van de producten screenen, maar belangrijk is: Beter een verschillend product dan geen product. Bij het uittesten moeten we ons daarnaast niet laten leiden door patentkosten en ons realiseren dat de technologische ontwikkelingen zo snel gaan, dat de methodes zullen veranderen tijdens de ontwikkeling. Op basis van de resultaten kunnen dan de meest succesvolle proof-of-concept producten door naar verdere ontwikkeling. Maar dan moeten deze niet-commerciële instellingen de middelen krijgen om dergelijke proof-of-concept studies te doen, ook zonder direct uitzicht op commercialisatie.

Het mooie is dat de infrastructuur voor productie van deze levende geneesmiddelen er al is. Vrijwel alle academische cen-

tra hebben in de afgelopen jaren productiefaciliteiten gebouwd waar onder GMP condities cellulaire therapeutica kunnen worden geproduceerd. Dus stap één is genomen. Op deze manier kan afname van bloedcellen op de aferese unit, productie van het gemodificeerde T cel product en behandeling van patiënt onder één dak gebeuren. Dit is vanuit logistiek oogpunt heel wenselijk, aangezien er geen transport van cellen van en naar een productie unit in binnen- of buitenland noodzakelijk is. Het cel product kan dan ook veel sneller, zelfs binnen een week, worden gemaakt en toegediend. Patiënten krijgen hierdoor een veel levensvatbaarder product toegediend, aangezien het T cel product vers teruggegeven kan worden. Ook vanuit duurzaamheid oogpunt zou deze “on-site” productie te prefereren zijn.

Ik hoop dat de raden van bestuur van de verschillende academische centra en onderzoeksinstellingen en de goede doelen organisaties, zoals KWF, hier ook zo over denken en onderzoekers en klinici in de verschillende onderzoeksinstellingen de kans geven om op een efficiënte en veilige manier proof-of-concept studies te kunnen uitvoeren, zonder dat er direct uitzicht is op commercialisatie. Niet pas beginnen als het hele traject naar klinische implementatie is verzekerd qua regelgeving en financiering. Natuurlijk gaat dat deels in tegen veel van de huidige risico uitsluitende regelgeving van autoriteiten zoals EMA en FDA. Maar vernieuwing moet bottom-up gaan: eerst het concept uitproberen en pas focussen op implementeren als het een realistisch concept blijkt te zijn. Niet eerst in het bestaande keurslijf proberen te wringen. Hier is dus meer vrijheid en middelen om klinisch te onderzoeken en te toetsen noodzakelijk.

Het door KWF gefinancierde DARE-NL initiatief, met als doel alle kennis en kunde op het gebied van cel- en gentherapie bij elkaar te brengen in één nationale infrastructuur, helpt daar ook bij. Met deze krachtenbundeling wordt harmonisatie, stroomlijning en vereenvoudiging van het ontwikkelings- en productieproces van cel- en gentherapie mogelijk. Zodat

betaalbare gepersonaliseerde therapieën in de toekomst beschikbaar zullen zijn voor grote groep patiënten. Ik hoop dat zowel de onderzoekers, klinici en organisaties zoals KWF zich hiervoor willen inzetten net als de raden van bestuur van de verschillende academische ziekenhuizen en onderzoeksinstellingen.

Om het levend geneesmiddel levensvatbaar te laten zijn is het daarnaast essentieel dat we de studenten van biomedische opleidingen van zowel hogescholen als universiteiten en van geneeskunde interesseren voor translationeel/toegepast onderzoek, door het aanbieden van colleges, cursussen en stages in dit werkgebied. Daarnaast moeten we arts onderzoekers tijdens hun promotietraject basale werkzaamheden laten uitvoeren en basale onderzoekers betrekken bij klinische studies, zodat we voor de toekomst onderzoekers en klinici opleiden die elkaars taal spreken.

Tot slot

Aan het einde van mijn rede gekomen wil ik een aantal mensen bedanken die belangrijk voor mij zijn.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Leiden en de Raad van Bestuur van het LUMC en het bestuur van divisie 2 voor hun vertrouwen dat ze in mij hebben gesteld met deze benoeming.

Hooggeleerde Boog en Spaan, beste Claire en Willy, op de afdeling Immunologie van de diergeneeskunde faculteit is de basis gelegd voor mijn wetenschappelijke carrière. Jullie hebben met enthousiasme en gedrevenheid mij de nieuwsgierigheid voor de complexe immunologie bijgebracht.

Hooggeleerde Spits, beste Hergen, als begeleider van mijn postdoc periode op het Nederlands Kanker Instituut heb je een belangrijke rol in mijn carrière gespeeld. Jouw kennis van de cellulaire en moleculaire immunologie en interesse voor

nieuwe technologieën heeft mijn ontwikkeling als wetenschapper sterk richting gegeven.

Hooggeleerde Willemze en Veelken, beste Roel en Hendrik, als afdelingshoofden van de afdeling Hematologie van het LUMC, hebben jullie mij vanaf het begin het vertrouwen en de ruimte gegeven om mij tot een zelfstandig onderzoeker in een klinische omgeving te ontwikkelen.

Hooggeleerde Falkenburg, beste Fred. Aan jou heb ik veel te danken. In eerste instantie ben ik begonnen als onderzoeker op de afdeling Hematologie onder jouw vleugels. Door jouw vertrouwen in mij en de kansen die je mij hebt gegeven, heb ik kunnen groeien tot wie ik nu ben. Ik bewonder je communicatieve en sociale vaardigheden en nooit aflatende doorzettingsvermogen en integriteit. Je bent een ontzettend goede en door mij heel erg gewaardeerde wetenschappelijke sparringpartner en coach.

Mijn geweldige onderzoeksgroep te beginnen met het team van research analisten die mij en de onderzoekers de afgelopen jaren hebben ondersteund, maar die ook zelfstandig veel hebben bereikt, wil ik bedanken voor hun enorme inzet en enthousiasme. Roel, Manja, Renate de Boer, Ellie, Esther, Marian, Chris, Michel en Dirk, maar op dit moment zijn nu vooral Renate Hagedoorn, Dennis en Anne cruciaal om al het onderzoek goed te laten verlopen.

Daarnaast wil ik alle onderzoekers van mijn onderzoeksgroep bijzonder bedanken. Door jullie enthousiasme, harde werken, nieuwsgierigheid en doorzettingsvermogen hebben we samen al heel veel bereikt. Lars, Marleen, Avital, Pleun, Lorenz, Hetty, Ilona, Miranda, Rogier, Sander, Laura, Ana, Rosa, Marije, Sietse, Tassilo, Cilia, en Els, maar ook Jessie, Willemijn en Ilse, ik haal heel veel plezier uit het begeleiden van jullie. Ik vind het heel leuk om samen met jullie op onderzoek uit te gaan, te onderwijzen, te motiveren, soms af te remmen, en te kijken of we het onderzoek richting de patiënt kunnen krijgen.

Het GMP team dat tot 3 jaar geleden onder leiding van Inge Jedema stond, en nu onder leiding van Rosa de Groot staat, wil ik bedanken. Jullie maken het levend geneesmiddel! Deze producten moeten voldoen aan heel strikte kwaliteitseisen, en daar is toewijding van het hele team voor nodig. Bedankt Sabrina, Lois en Conny voor jullie expertise en inzet om deze T cel producten te maken. Ook het Centrum voor Cel en Gen-therapie onder leiding van Pauline Meij is uiterst belangrijk voor dit hele proces en wil ik hartelijk bedanken voor hun hulp en expertise.

Als hoofd van het Laboratorium voor Experimentele Hema-tologie had ik de eerste jaren Nelleke aan mijn zijde en sinds 5 jaar is dit Esther. Esther we vormen een goed team, je bent mijn steun en toeverlaat als het gaat om de financiën en het reilen en zeilen van het laboratorium. Dank voor je toewijding en nooit aflatende energie.

Alle wetenschappelijke en klinische collega's van de afdeling Hematologie wil ik bedanken. We vormen samen een goed team dat zich sterk maakt om wetenschap en kliniek te com-bineren. Ik hoop dat we samen nog vele klinische studies met cellulaire therapieën zullen uitvoeren.

Het secretariaat met Gerrie, Natalie en tot voor kort Karien, wil ik bedanken voor de ondersteuning van de afgelopen jaren en de positieve inzet en gezelligheid op het secretariaat.

Mijn ouders hebben mij de fascinatie voor de natuur bijge-bracht. Ook al zijn ze er niet meer, ik weet dat zij er vandaag heel graag bij waren geweest en dat ze trots zouden zijn op het werk dat ik doe.

Anouk, Lotte en Lucas, daar sta ik dan op het hoogste kansel in het Academie gebouw. Ik ben ontzettend blij dat jullie bij mij zijn en dat jullie zijn wie je bent. Het is bijzonder om te zien hoe jullie je eigen wegen aan het verkennen zijn en ik hoop daar af en toe mijn steentje aan bij te dragen. Lieve Hans, je

bent mijn grote steun, dank je dat je er altijd voor mij bent. Ik geniet van alles wat wij samen doen en wanneer we als gezin op pad zijn en de wereld dichtbij en ver weg verkennen.

Ik heb gezegd

PROF. DR. MIRJAM H.M. HEEMSKERK



- 1985-1990 Biomedische wetenschappen, Universiteit Leiden
- 1990-1994 Promotie onderzoek, afdeling Immunologie, Diergeneeskunde faculteit, Universiteit Utrecht, Utrecht.
- 1995 Promotie op het proefschrift '*Cellular immunity against murine coronaviruses; Role of MHC class II restricted cytotoxic T lymphocytes*'. Promotor Prof. Dr. W.J.M. Spaan en co-promotor: Dr. C. Boog.
- 1994-1998 Post-doctoraal onderzoeker, afdeling Immunologie, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.
- 1999-2001 Gisela Thier fellow, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
- 2001-2008 Universitair docent en stafid, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
- 2008-2022 Universitairhoofddocent, stafid en hoofd van het Laboratorium voor Experimentele Hematologie, afdeling Hematologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
- 2022 Benoemd tot hoogleraar bij de faculteit geneeskunde met als leeropdracht 'Immuuntherapie van kanker, in het bijzonder het ontwikkelen van celtherapie'.

Bij immuuntherapie van kanker wordt het immuunsysteem van de patiënt gebruikt om de kankercellen aan te vallen. Het immuunsysteem wordt door de behandeling ondersteund of extra actief gemaakt. Immuuntherapie waarbij patiënten worden behandeld met eigen afweercellen die in het laboratorium bewerkt zijn, laten veelbelovende resultaten zien voor patiënten met bloedcelkanker zoals leukemie en lymfklierkanker. De afweercellen worden in het laboratorium uitgerust met nieuwe herkenningstructuren, die als een soort antenne de afweercellen helpen om de kankercellen te herkennen en te vernietigen. Om voor elke kankertype en elke patiënt een effectieve celtherapie te kunnen ontwikkelen zijn veel kanker specifieke herkenningstructuren noodzakelijk. Daarnaast weten we dat kankercellen kunnen ontsnappen aan enkelvoudige therapieën en is het belangrijk dat kankercellen op meerdere manieren tegelijk worden aanvalen. Mijn onderzoek richt zich op het ontwikkelen van gepersonaliseerde celtherapieën die afhankelijk van de karakteristieken van de kanker en de patiënt worden samengesteld, een dus op maat gemaakt levend geneesmiddel.



Universiteit
Leiden