



ME TO YOU
SAMEN STERK



Ontwerp van een vaccin om terugval van acute myeloïde leukemie te voorkomen

Leukemie is een vorm van kanker waarbij witte bloedcellen zich zonder beperking vermenigvuldigen, totdat het beenmerg wordt vernietigd en de productie van het bloed zelf wordt belemmerd. Acute myeloïde leukemie (AML) is de meest voorkomende en dodelijke vorm van leukemie bij volwassenen. Momenteel is de eerste lijn van behandeling chemotherapie die remissie induceert bij de meerderheid van de patiënten. Terugval komt echter zeer vaak voor en kan resulteren in het overlijden van de patiënten.

Om terugval van AML te voorkomen, kunnen patiënten na chemotherapie transplantatie van beenmerg krijgen van een gezonde donor. Bij deze behandeling herkennen en elimineren de volwassen immuuncellen (T-cellen genoemd) van de donor de leukemische cellen van de patiënt. Hoewel deze transplantaties terugval bij 100% van de patiënten niet voorkomen en kunnen resulteren in de aanval van de gezonde weefsels van de patiënt door de getransplanteerde cellen, tonen ze aan dat de kracht van immuuncellen kan worden gebruikt om AML te verslaan. Dit deed ons afvragen of we T-cellen na chemotherapie konden onderwijzen om AML-terugval te voorkomen zonder bijwerkingen en met 100% werkzaamheid. Om dit te doen, moeten we echter identificeren welke moleculen aan het oppervlak van AML-cellen worden herkend door de T-cellen.

Daarom willen we in ons project het volledige spectrum van moleculen (MHC-I-antigenen genoemd) karakteriseren die door AML-cellen na chemotherapie worden gepresenteerd. Vervolgens zullen we proberen de identiteit van deze moleculen te gebruiken om een messenger RNA-vaccin te ontwikkelen om de T-cellen op te leiden om zich op de leukemische cellen te richten. Dit brengt echter belangrijke uitdagingen met zich mee. De eerste uitdaging is dat we een techniek genaamd massaspectrometrie moeten gebruiken om MHC-I-antigenen te identificeren. Massaspectrometrie vereist echter belangrijke aantallen cellen, die we niet kunnen verkrijgen uit het beenmerg van patiënten na chemotherapie. Daarom zullen we menselijke AML-cellen in het laboratorium vermenigvuldigen en behandelen met chemotherapieën. Dan zullen we na massaspectrometrie moeten onderscheiden welke antigenen interessant zijn, of niet, om vaccins te maken. Om dit te doen, hebben we een software ontwikkeld, genaamd BamQuery, die aangeeft of een antigeen sterk tot expressie komt, of niet, in normale cellen van het menselijk lichaam. Dit zal ons in staat stellen om de antigenen te selecteren die niet door de normale cellen worden uitgedrukt, zodat onze vaccins geen auto-immunreacties veroorzaken. De volgende uitdaging is dat we er zeker van moeten zijn dat de geselecteerde antigenen kunnen worden herkend door T-cellen en de eliminatie van AML-cellen kunnen induceren. Hiervoor zullen we meerdere tests in vitro uitvoeren met geavanceerde sequencing en functionele technieken.





ME TO YOU
SAMEN STERK



Na deze testen zullen we een lijst van 10-20 antigenen genereren die we zullen gebruiken om een anti-AML RNA-vaccin uit te werken.

Het waarschijnlijk enige voordeel van de pandemie van 2019-2020 is dat het de wereld de werkzaamheid en veelzijdigheid van deze RNA-vaccins heeft onthuld. Daarom hebben we goede hoop dat we snel een vaccin kunnen genereren dat kan worden gebruikt om patiënten te behandelen. Natuurlijk zullen we, voordat we overgaan tot klinische proeven, ons vaccin testen in een gehumaniseerd muismodel van AML. Deze modellen zijn een specialiteit van ons laboratorium en we zullen ze gebruiken om te verifiëren dat ons vaccin AML-terugval na chemotherapie kan voorkomen.

De steun van de stichting Me To You zal ons helpen om dit project op te starten en de meest cruciale analyses uit te voeren: die van massaspectrometrie.

Kanker

Kanker ontstaat door een abnormale groei van cellen, de bouwstenen van ons lichaam, die de mogelijkheid verwerven om binnen te dringen binnen omliggend of verafgelegen weefsel (invasie en metastase). Dit is het gevolg van opeenstapeling van fouten in de genetische code van een cel. De oorzaak hiervan is niet altijd eenduidig aan te duiden en kan bv. erfelijk zijn of gerelateerd zijn aan schadelijke stoffen. Door die fouten zal een kankercel zich anders gaan gedragen dan een normale cel, hierdoor kunnen we onderzoek doen naar nieuwe medicijnen, die specifiek gericht zijn op de kanker (doelgerichte therapie).