

Korte samenvattingen onderzoeken SGF PPS Programma Immunologie aug 2020

DC4 Balance: Vaccins die de afweerreactie in balans brengen

Ons afweersysteem helpt ons lichaam in de strijd tegen diverse ziekteverwekkers, zoals bacteriën en virussen. Vaak gaat dat goed, maar soms ook niet: een ontregeld afweersysteem kan dan juist leiden tot ziektes. In sommige gevallen reageert het afweersysteem te sterk, bijvoorbeeld bij allergieën of een auto-immuunziekte zoals reuma. In andere gevallen reageert het afweersysteem juist niet sterk genoeg, waardoor kankercellen ongehinderd uit kunnen groeien.

In dit project werken onderzoekers samen om vaccins te ontwikkelen die de verstoorde werking van het afweersysteem weer in balans brengen. In dit unieke samenwerkingsverband, het gaat om onderzoekers uit velden die normaliter niet zo snel met elkaar samenwerken, zijn de eerste stappen gezet. Zo is er materiaal verzameld van patiënten met heel verschillende ziektebeelden. Het verzamelde materiaal is afkomstig van patiënten die behandeld zijn met therapieën die aangegrepen hebben op het afweersysteem. Met de nieuwe methoden die ontwikkeld zijn in dit project wordt dit materiaal nu onderzocht op aangrijpingspunten voor nieuw te ontwikkelen vaccins. Daarnaast is er in het project onderzocht hoe zeer kleine bolletjes gebruikt kunnen worden om stoffjes die het immuunsysteem kunnen beïnvloeden naar cellen van ons afweersysteem kunnen worden gedirigeerd. De resultaten tot nu toe laten zien dat er vele mogelijkheden zijn om het afweersysteem te beïnvloeden. De kruisbestuiving tussen de onderzoekers uit de verschillende onderzoeksvelden die bewerkstelligd wordt in DC4Balance leidt mogelijk tot nieuwe behandelingen voor een groot aantal ziekten.

Target to B! Immunotherapie op maat bij B-celziektes

Witte bloedcellen maken deel uit van het menselijk afweersysteem en beschermen ons tegen bacteriën, virussen en andere indringers. De B-cel is een witte bloedcel die antistoffen maakt. Antistoffen maken ziekteverwekkers onschadelijk of markeren ze zodat andere afweercellen ze kunnen uitschakelen.

Als er iets misgaat met B-cellen kunnen ziektes ontstaan. Zo is het mogelijk dat B-cellen en antistoffen zich tegen het eigen lichaam keren. Dit heet auto-immuniteit en speelt een rol bij ziektes zoals multiple sclerose en reumatoïde artritis. Het afweersysteem valt dan gezonde weefsels aan. Ook kunnen B-cellen ontsporen waardoor kwaadaardige B-cellen de overhand krijgen door een verstoorde aanmaak van B-cellen. Dit is het geval bij sommige soorten leukemie en lymfeklierkanker.

Er zijn behandelingen die ontspoorde B-cellen remmen of verwijderen. Hoewel ze effectief zijn bij tal van ziektes, is nog niet goed bekend waarom ze werken. Ook is onduidelijk welke patiënt het meeste baat heeft bij welke interventie of op welk moment de behandeling het beste ingezet kan worden.

Het is daarom van groot belang om het gedrag van ontspoorde B-cellen te bestuderen en uit te vinden hoe die ontsporing bijdraagt aan het ontstaan van verschillende ziektes. Deze basale kennis is nodig voor het uiteindelijke doel van Target to B!: voorspellen welke behandeling bij welke patiënt werkzaam zal zijn én nieuwe aangrijpingspunten vinden voor nog effectievere behandeling van B-celziektes.

We zijn met alle partners binnen Target-to-B aan een programma begonnen die de kenmerken van de autoantistoffen in detail in kaart te brengen. Daarvoor hebben we al meer dan 8 ziektebeelden vergeleken en nu is de vraag of deze kenmerken per ziektebeeld veranderen na behandeling. Hierbij wordt ook gekeken of dezelfde veranderingen te zien zijn bij de verschillende groepen patiënten en of deze samengaan met het al dan niet goed aanslaan van de behandeling. Parallel hieraan worden ook de kenmerken van de B-cellen zelf vergeleken en gecorreleerd met de autoantistof veranderingen over de tijd. Hiervoor hebben we de B-cel metingen in de verschillende laboratoria onderling vergeleken om tot een uniformering te komen van de testen. Dit is belangrijk om er zeker van te zijn dat overal hetzelfde wordt gemeten waardoor vergelijken tussen de laboratoria mogelijk wordt. Met

deze testen krijgen we inzicht op welke wijze de autoantistofvorming en kenmerken van B-cellen bij patiënten samenhangen en welke invloed therapie hierop heeft.

De verwevenheid met veranderingen in levensvatbaarheid van ontspoorde B-cellen (bij chronische leukemie van de B cel, B-CLL) is belangrijk om te noemen. Bij B-CLL wordt nauwkeurig de invloed op 'vitaliteit' van de B cellen bij gebruik van nieuwe therapeutische B-celbehandelingen gevolgd. Hoe die 'B cel vitaliteit' bij autoimmuunziekten beïnvloed is, wordt sinds kort op dezelfde wijze bepaald.

Omdat B-cellen ook een cruciale rol spelen bij de afweer tegen het COVID-virus, is T2B een nieuw initiatief gestart dat - naast het eigenlijke programma - tot doel heeft nauwkeurig in kaart te brengen of mensen die afweeronderdrukkende medicatie krijgen vanwege een autoimmuunziekte gevoeliger zijn voor een infectie met COVID. Dat zijn voor patiënten en hun behandelaren nu zeer urgente vragen. Hierbij zal niet alleen worden gekeken naar het ontstaan van ziekte door het COVID-virus, maar ook naar (de hoogte van) de B-cel- en antistofreactie op het virus na infectie.

Zo wil het programma T2B een overkoepelend beeld van B-cel ontwikkeling, ziekte, afweer en de invloed van verschillende B-cel behandelingen doorgronden. Deze basale kennis is nodig om uiteindelijk te voorspellen welke behandeling bij welke patiënt werkzaam zal zijn én om nieuwe aangrijpingspunten voor effectievere behandeling van B-celziekten te definiëren. Ook hopen we meer duidelijkheid te kunnen krijgen of- en hoe patiënten met een autoimmuunziekte beter geholpen kunnen worden indien ze worden geïnfecteerd met het COVID-virus.

Meer informatie: <https://target-to-b.nl/>

TIMID: Nieuwe indeling en behandelingsstrategieën voor T-cel gemedieerde immuun aandoeningen

Ons afweersysteem beschermt ons tegen een groot aantal ziekteverwekkers zoals bacteriën en virussen. Wanneer we eenmaal met een ziekteverwekker in aanraking zijn geweest, zijn we vervolgens beschermd oftewel we zijn immuun geworden. Dat is een heel mooie eigenschap van het afweersysteem, maar er zit een keerzijde aan als het afweersysteem een fout maakt en zich tegen het eigen lichaam keert. Dit is onder andere het geval bij type 1 diabetes en reumatoïde artritis. Dit is, wellicht minder bekend, ook het geval bij een darmaandoening als coeliakie, waar het afweersysteem tegen de gluten-eiwitten van tarwe reageert, en een darmontstekingsziekte als de ziekte van Crohn, waarbij een chronische reactie tegen de darmbacteriën tot ontsteking en ziekte in de darm leidt. Al deze ziekten worden daarom geclassificeerd als immuun gemedieerde ontstekingsziekten (Immune Medicated Inflammatory Diseases), afgekort als IMID.

Er zijn sterke aanwijzingen dat op grond van deze immuun-gemedieerde achtergrond een link is tussen deze verschillende aandoeningen. Het TIMID-onderzoek is erop gericht om een nieuwe indeling (taxonomie) te maken in bovenstaande en andere T-cel immuun-gemedieerde ontstekingsziekten aan de hand van het immunologische profiel. Door een nieuwe indeling te maken aan de hand van het immunologische profiel in plaats van de indeling te maken aan de hand van ziekte-specifieke criteria (ziekte van Crohn, reumatoïde artritis) hopen de onderzoekers gemene delers te vinden, wat leidt tot mogelijke nieuwe aanknopingspunten voor medicijnen. Doel is om beter te kunnen voorspellen welke behandeling bij welke patiënt werkt en nieuwe aanknopingspunten te vinden voor nog effectievere behandeling van deze IMIDs.

Inmiddels zijn er immuunprofielen van 92 eiwitten gemeten in 3792 bloedmonsters van kind en volwassen patiënten met de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, spondyloarthritis, reumatoïde artritis, hidradenitis suppurativa, coeliakie, type 1 diabetes en gezonde donoren. Momenteel worden overeenkomsten en verschillen in deze immuunprofielen tussen patiënten onderzocht. Ook de relatie van veranderingen in immuunprofielen en respons op therapie en ernst van de ziekte worden onderzocht.

Meer informatie: <https://timid.eu/>