

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/69724>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-06 and may be subject to change.

Dendritische celvaccinatie na allogene stamceltransplantatie

Auteurs H. Dolstra en H. Levenga

Trefwoorden dendritische cellen, graft-versus-tumoreffect, stamceltransplantatie, vaccinatie

Samenvatting

Allogene stamceltransplantatie is een effectieve vorm van adoptieve immunotherapie tegen kanker. Het introduceren van het afweersysteem van de donor bij de patiënt speelt een cruciale rol in het potentiële curatieve graft-versus-tumoreffect. Deze afweerreactie kan worden versterkt door donorlymfocyteninfusie. Daarnaast wordt veel onderzoek gedaan om meer gespecialiseerde immuuncellen in te zetten om het antitumoreffect te verhogen zonder de schadelijke graft-versus-hostziekte te

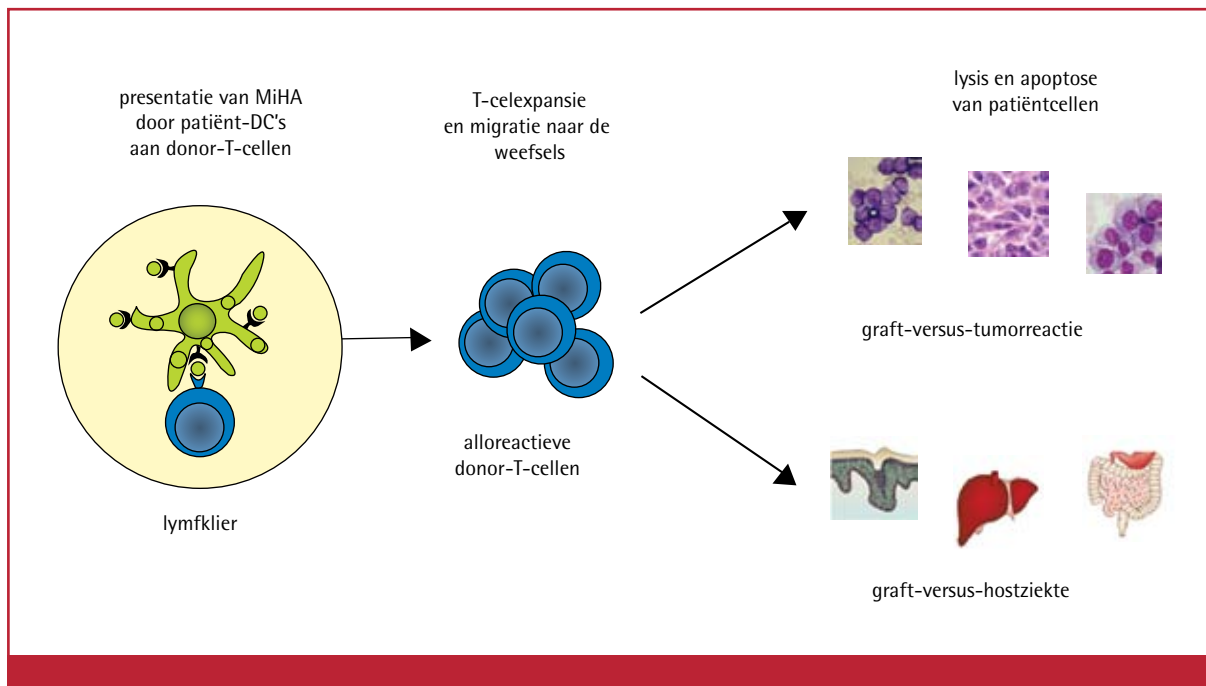
veroorzaken. Met name vaccinatie met dendritische cellen (DC's) is een interessante experimentele benadering. DC's zijn de professionele antigeenpresenterende cellen van het immuunsysteem die een sleutelrol spelen in de regulatie van T-celimmunitet. DC-vaccinatie kan een mogelijk aanvullende therapie worden om het graft-versus-tumoreffect en immuniteit tegen virale infecties na allogene stamceltransplantatie te verhogen.

(Ned Tijdschr Hematol 2008;5:268-75)

Inleiding

Allogene stamceltransplantatie (SCT) heeft inmiddels een belangrijke plaats verworven in de behandeling van patiënten met een hematologische maligniteit. Het antitumoreffect berust niet alleen op de hoge dosis myeloablatieve chemo- en radiotherapie voorafgaand aan de transplantatie, maar ook op een afweerreactie van het donortransplantaat tegen de achtergebleven kwaadaardige tumorcellen van de patiënt. Deze zogenoemde graft-versus-leukemie (GVL)-reactie wordt toegeschreven aan alloreactieve T-cellen die meegegeven zijn met het transplantaat, of zich ontwikkelen uit de hematopoëtische stamcellen van de donor (zie *Figuur 1*). Een klinische aanwijzing voor de GVL-reactie is de verlaagde kans op een recidief bij patiënten met graft-versus-hostziekte ('graft-versus-host disease'; GVHD); een nadelige immunoreactiviteit van donor-T-cellen die gericht zijn tegen gezonde weefsels van de ontvanger.¹ Ernstigere vormen van GVHD gaan echter gepaard met een aanzienlijke kans op transplantatiegerelateerde mortaliteit. Een niet-ernstige mate van GVHD, die niet leidt tot overlijden maar wel gepaard gaat met

een kleinere kans op recidief, is daarom het meest gunstig voor de leukemievrije overleving.² De kans op GVHD kan verminderd worden door het volledig of partieel verwijderen van T-cellen uit het stamceltransplantaat.³ Een nadeel van T-celdepletie is dat de kans op een recidief van de oorspronkelijke ziekte toeneemt. Een grote doorbraak in de behandeling van de patiënten met een recidief na allogene SCT, is de ontdekking dat de infusie van lymfocyten van de oorspronkelijke donor alsnog een GVL-reactie kan veroorzaken.⁴ Langdurige remissies kunnen worden bereikt na deze donorlymfocyteninfusie (DLI), hetgeen de belangrijke rol van alloreactieve T-cellen bevestigt. Behalve leukemie zijn ook maligne lymfomen, multipel myeloom en zelfs solide tumoren gevoelig voor de therapeutische activiteit van DLI, waardoor we tegenwoordig spreken van graft-versus-tumor (GVT)-reactiviteit.⁵⁻⁷ Bij deze vormen van kanker wordt meestal een allogene SCT gedaan na 'reduced intensity' conditionering (RIC), omdat intensieve myeloablatieve conditionering in deze patiëntencategorieën, vanwege de leeftijd of uitgebreide voorbehandeling, aanzienlijke



Figuur 1. Ontwikkeling van T-celalloreactiviteit na allogene stamceltransplantatie. Alloreactieve donor-T-cellen (blauw) worden in lymfoïde organen geactiveerd door patiënt dendritische cellen (DC's) (groen) die zogenaamde minor histocompatibiliteitsantigenen (MiHA) presenteren. Geactiveerde donor-T-cellen gaan delen en migreren naar de doelwitorganen, waar ze een graft-versus-tumorreactie of graft-versus-hostziekte veroorzaken.

toxiciteit en ook transplantatiegerelateerde mortaliteit met zich meebrengt, of dat de tumor niet gevoelig is voor chemo- en/of radiotherapie. Bij een RIC wordt vooral immunosuppressie gegeven, waardoor de stamcellen en het immuunapparaat van de donor kunnen aanslaan. Na RIC allogene SCT is vaak additionele immunotherapie in de vorm van DLI noodzakelijk om de GVT-reactie te induceren of te versterken.

Genetische polymorfismen veroorzaken T-celalloreactiviteit na stamceltransplantatie

Allogene SCT wordt veelal uitgevoerd met een stamceltransplantaat van een humaan leukocyt antigen (HLA)-identieke donor om ernstige GVHD te voorkomen. Met name incompatibiliteit voor de zogenaamde minor histocompatibiliteitsantigenen (MiHA) is verantwoordelijk voor het induceren van alloreactieve T-celresponsen die betrokken zijn bij zowel GVHD als GVT-reactiviteit (zie *Figuur 1*).^{1,8} Andere afkortingen voor minor histocompatibiliteitsantigenen, die in de literatuur gevonden worden, zijn: minor H antigenen, mHags en mHA. Deze MiHA zijn afkomstig van polymorfe delen van cellulair eiwitten die worden gepresenteerd door HLA-

moleculen op het celoppervlak. Patiëntspecifieke MiHA kunnen op deze manier door donor-T-cellen als lichaamsvreemde antigenen worden herkend en een heftige immunoreactie veroorzaken. De meeste MiHA ontstaan als gevolg van 'single nucleotide' polymorfismen (SNP's) in coderende genen die resulteren in aminozuurverschillen tussen patiënt en donor. Het humane genoom bevat meer dan 17.000 van deze 'nonsynonymous' SNP's, waarvan een groot deel zou kunnen functioneren als MiHA na allogene SCT.⁹ Tot nu toe is van 20 genen bekend dat ze humane MiHA coderen.¹⁰ Sommige van deze MiHA komen op alle lichaamscellen tot expressie, maar er is een vijftal MiHA-coderende genen beschreven met een beperkte weefseldistributie in hematopoëtische cellen en maligniteiten (zie *Tabel 1* op pagina 270). Alloreactiviteit tegen epitheliale cellen zal leiden tot GVHD, terwijl alloreactiviteit tegen hematopoëtisch-specifieke MiHA zal leiden tot GVT-reactiviteit.⁸ Recentelijk is een MiHA ontdekt dat afkomstig is van het P2X5-purinerge receptoreiwit.¹¹ Het interessante van dit MiHA, 'lymphoid-restricted histocompatibility antigen-1' (*LRH-1*) genoemd, is dat het tot expressie komt op lymfoïde maligniteiten, leukemische myeloïde progenitorcellen en op een substantieel deel van verschillende

Tabel 1. Lijst van immuuntherapeutisch bruikbare minor histocompatibiliteitsantigenen (MiHA) met specifieke expressie op hematopoëtische cellen en maligniteiten en een subset van solide tumoren.

Gen	Chromo- soom	MiHA	HLA-restrictie T-celepitopen	Toepasbaarheid (%)		MiHA-weefseldistributie
				verwant	niet- verwant	
<i>HMHA1</i>	19p13	HA-1	HLA-A2	6,6	12,0	hematopoëtische cellen en maligniteiten, subset solide tumoren
<i>BCL2A1</i>	15q24	ACC-1	HLA-A24	2,2	4,0	hematopoëtische cellen en maligniteiten, subset solide tumoren
		ACC-2	HLA-B44	3,8	7,1	
<i>P2X5</i>	17p13	LRH-1	HLA-B7	2,3	4,2	lymfoïde cellen en maligniteiten, CML- en AML-progenitorcellen, subset solide tumoren
<i>HMHB1</i>	5q32	HB-1H	HLA-B44	1,2	1,4	geactiveerde B-cellen, B-ALL, subset B-cellymfoom
		HB-1Y	HLA-B44	4,1	7,2	
<i>Myosin 1G</i>	7p13	HA-2	HLA-A2	1,8	2,6	hematopoëtische cellen en maligniteiten
Ten minste 1 mismatch				20%	33%	

De toepasbaarheid (%) is berekend met behulp van de gepubliceerde genotypefrequenties van het betreffende polymorfisme en frequenties van de humaan leukocyt antigen (HLA)-restrictiemoleculen voor HLA-identieke verwante en niet-verwante patiënt-donorkoppels.^{13,15} CML=chronische myeloïde leukemie, AML=acute myeloïde leukemie, ALL=acute lymfatische leukemie.

solide tumoren, zoals niercelcarcinoom en melanoom.¹¹⁻¹⁴ Dit maakt het *P2X5*-gecodeerde LRH-1-antigeen een zeer geschikte target om GVT-activiteit te versterken. Naast LRH-1 zijn er nog een aantal MiHA die kunnen worden gebruikt als vaccintarget na allogene SCT. Een genotyperingsassay is ontwikkeld om naast de HLA-typing, patiënt/donorkoppels te typeren voor deze MiHA.¹⁵ Totaal kunnen ongeveer 20% van de verwante en 33% van de niet-verwante SCT-patiënten experimenteel behandeld worden met 1 of meerdere van deze hematopoëtisch-gerestricteerde MiHA (zie *Tabel 1*).

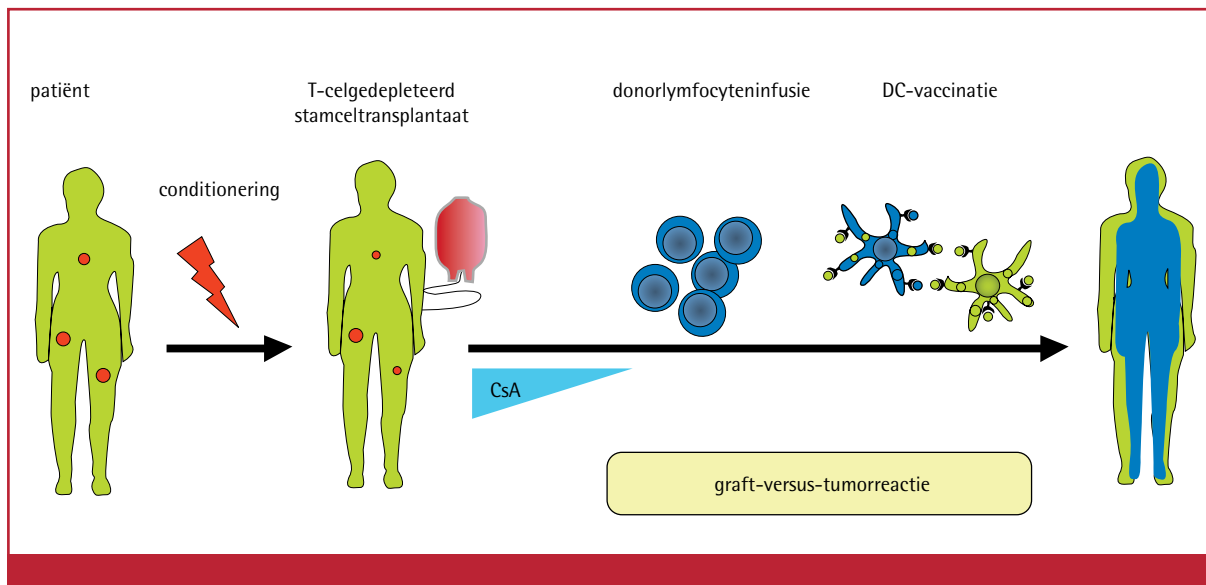
Effectiviteit stamceltransplantatie verder verhogen met dendritische cellen

Een nadeel van GVT-activiteit door DLI blijft dat deze donor-T-cellen alloreactiviteit tegen normale epitheliale weefsels kunnen ontwikkelen, hetgeen kan leiden tot GVHD. Anderzijds is alloreactiviteit wel het mechanisme dat tumorcellen moet elimineren, en het uitblijven hiervan kan leiden tot progressie van de ziekte. Hier ligt een belangrijke uitdaging voor onderzoek naar therapeutische strategieën om GVT-activiteit te versterken, waarbij GVHD controleerbaar moet blijven. Mogelijke strategieën zijn de infusie van ex-vivo geëxpandeerde cytotoxische T-cellen, die specifiek gericht zijn tegen hemato-

poëtisch-gerestricteerde MiHA, of vaccinaties met deze MiHA met de hulp van DC's, waardoor in vivo een specifieke T-celrespons wordt aangezet. Deze laatste strategie is waarschijnlijk de meest praktische en interessantste benadering om GVT-activiteit te induceren of te versterken.¹⁶ Tevens kan DC-vaccinatie worden ingezet om T-celimmunitet tegen virale infecties te verhogen.

Immunobiologie van dendritische cellen

DC's zijn de meest professionele antigeenpresenterende cellen van ons immuunsysteem.¹⁷ DC's worden gegenereerd vanuit hematopoëtische stamcellen in het beenmerg, waarna ze via de bloedbaan migreren naar perifere weefsels in het lichaam. Hier blijven ze aanwezig als immature DC's om de weefsels te scannen voor binnendringende ziekteverwekkers. Immature DC's zijn uitermate bekwaam in het opnemen en afbreken van antigeenmateriaal, zoals micro-organismen en dode cellen. Tegelijk met deze antigeenopname, worden immature DC's geactiveerd door pro-inflammatoire cytokinen en microbiële producten. Na deze activering ondergaan DC's een complex maturatieproces dat gekarakteriseerd is door de upregulatie van HLA-moleculen en costimulatoire moleculen, zoals CD80 (B7-1) en CD86 (B7-2). Deze zijn nodig om T-cellen goed



Figuur 2. Dendritische celvaccinatie kan op 2 verschillende manieren na allogene stamceltransplantatie worden toegepast. De patiënt kan na de standaardbehandeling worden gevaccineerd met donor dendritische cellen (DC's) (blauw) die beladen zijn met hematopoëtischgerestricteerde minor histocompatibiliteitsantigenen (MiHA) (groen) of met eigen autologe DC's (groen) met natuurlijke expressie van patiëntspecifieke MiHA. Het doel is de graft-versus-tumorreactie te verhogen zonder graft-versus-hostziekte te veroorzaken en uiteindelijk alle tumorcellen te elimineren. CsA=ciclosporine A.

te activeren.¹⁸ Tevens wordt de chemokinereceptor CCR7 upgereguleerd, wat zorgt dat de DC's kunnen migreren naar de T-celgebieden in secundaire lymfoïde organen. Eenmaal aangekomen in de lymfklieren, presenteren de inmiddels mature DC's de afgebroken peptiden in de context van HLA-moleculen aan antigeenspecifieke T-cellen. Afhankelijk van de stimuli die de DC's hebben ontvangen in de perifere weefsels, zullen ze de benodigde CD4⁺-T-helper (Th1, Th2, Th17)-respons induceren. Deze verschillende effector-T-cellen zorgen ervoor dat andere effectorcellen van het 'adaptive' of 'innate' immuunsysteem worden gestimuleerd, die op hun beurt migreren naar de ontstekingsplaats, waar ze de ziekteverwekkers en/of geïnfecteerde cellen opruimen. Voor een adequate antitumorrespons activeren mature DC's zowel tumor-reactieve interferon- γ (IFN γ)-producerende CD4⁺-Th1-cellen en CD8⁺-cytotoxische T-lymfocyten (CTL's).¹⁸

Chimerisme van dendritische cellen en het effect op DLI

DC's spelen ook een cruciale rol bij de ontwikkeling van CD8⁺-T-celalloreactiviteit na allogene SCT (zie *Figuur 1* op pagina 269). Op het moment van de transplantatie zijn met name de DC's van patiëntorigine aanwezig, die bovendien sterk geactiveerd

zijn door inflammatoire cytokinen die geïnduceerd zijn door het conditioneringregime.¹⁹ SCT-studies bij muizen toonden aan dat deze geactiveerde ontvanger-DC's nodig zijn om een GVT-reactie op gang te brengen, terwijl donor-DC's een ondergeschikte rol spelen.²⁰ De grondslag hiervan ligt in het verschil in presentatie van MiHA aan donor-CD8⁺-T-lymfocyten. Ontvanger-DC's vertonen directe antigeenpresentatie van MiHA die ook op hematologische tumorcellen worden gepresenteerd. In tegenstelling kunnen donor-DC's alleen ontvangerspecifieke MiHA presenteren na opname van apoptotische of necrotische patiëntcellen via indirecte antigeenpresentatie; dit wordt 'cross-presentation' genoemd.¹⁹ Hierdoor zijn geactiveerde DC's van de ontvanger zeer goed in staat om donor-CD8⁺-T-cellen te activeren, terwijl donor-DC's dit minder goed kunnen. Over het algemeen worden, na allogene SCT, patiëntbloedcellen snel vervangen donorbloedcellen inclusief de voorloper-DC-cellen, maar langerhanscellen van patiëntorigine kunnen langdurig in de huid persisteren.^{21,22} Bij T-celgedepteerd en RIC allogene SCT kan gemengd chimerisme in verschillende bloedcellen optreden gedurende een langere periode. Muizenstudies toonden aan dat DLI in de setting van gemengd hematopoëtisch chimerisme resulteert in betere leukemievrije overleving dan DLI bij volledig donorchimerisme, wat waar-

schijnlijk afhangt van het DC-chimerisme op het moment van DLI.²³ In klinische studies komt ook naar voren dat de aanwezigheid van patiënt-DC's een positief effect heeft op de uitkomst van aanvullende immunotherapie met DLI.²⁴⁻²⁶ Deze studies impliceren dat de aanwezigheid van patiënt-DC's, die op een optimale manier patiëntspecifieke MiHA presenteren aan donor-T-cellen, een belangrijke rol spelen bij het op gang brengen van een effectieve GVT-reactie. Vaccinatie met MiHA-positieve DC's zou een mogelijkheid zijn om in de situatie van compleet donorchimerisme alloreactieve T-cellen te activeren of het effect van DLI te versterken.

Belading donor-DC met hematopoëtisch-gerestricteerde MiHA

Vanwege hun cruciale rol in de activering van antigeenspecifieke T-cellen, zijn DC's uitermate geschikt om als vaccin in te zetten om de GVT-reactie te versterken of te induceren (zie *Figuur 2* op pagina 271). DC's kunnen ex vivo worden gekweekt vanuit monocytten onder invloed van 'granulocytemacrophage colony stimulating factor' (GM-CSF) en interleukine (IL)-4.²⁷ Deze immature DC's kunnen vervolgens worden uitgerijpt tot mature DC's met behulp van de cytokinen IL-1 β , IL-6 en 'tumor necrosis factor' (TNF)- α , in combinatie met prostaglandine E2 (PGE2). Op deze manier kunnen grote hoeveelheden DC's worden gegenereerd vanuit een leukafereeseprodukt van de oorspronkelijke stamcel donor. Deze ex-vivogekweekte donor-DC's kunnen worden beladen met immunotherapeutische MiHA, die wel op de normale en maligne hematopoëtische cellen van de patiënt voorkomen, maar niet op de bloedcellen afkomstig van de donor. Deze belading kan worden gedaan door DC's te incuberen met synthetische peptiden of te transfecteren met coderend mRNA. Met name RNA-getransfecteerde DC's zijn zeer efficiënt in het induceren van primaire en 'memory' T-celresponsen.²⁸ Er is onderzocht of deze methode toepasbaar is voor het induceren of opnieuw reacteren van MiHA-specifieke T-cellen bij patiënten met minimale restziekte na de transplantatie. In-vitro-onderzoek toont aan dat DC's, die getransfecteerd zijn met bijvoorbeeld *P2X5*-mRNA, zeer goed in staat zijn LRH-1-specifieke T-cellen tot proliferatie en IFN γ -productie aan te zetten (ter publicatie aangeboden). Inmiddels is deze RNA-elektroporatietechniek uitgebreid getest en wordt er gericht op het toepassen van donor-DC's die getransfecteerd zijn met RNA coderend

voor LRH-1 en HA-1. Dit zijn 2 immunotherapeutische MiHA die op vrijwel alle hematologische maligniteiten en op een subset aan solide tumoren tot expressie komen. Het opnieuw activeren van alloreactieve T-cellen, die gericht zijn tegen deze MiHA door middel van DC-vaccinatie, zou mogelijk een GVT-reactie op gang kunnen brengen in afwezigheid van GVHD. Een beperking van het gebruik van MiHA-beladen donor-DC's is dat de toepasbaarheid afhankelijk is van de HLA-restrictie van de tot nu toe bekende immunogene T-celepitopen (zie *Tabel 1* op pagina 270). Daarom is identificatie van een groot panel aan MiHA noodzakelijk om deze vorm van immunotherapie op brede schaal toe te passen.

Ontvanger-DC's met natuurlijke expressie van MiHA

Een tweede mogelijkheid is om DC's, die afkomstig zijn van de patiënt, zelf te gebruiken om het GVT-effect te versterken (zie *Figuur 2* op pagina 271). Omdat ontvanger-DC's van hematopoëtische origine zijn, zullen ze voornamelijk MiHA presenteren die ook op beenmerg en bloedcellen voorkomen, en nagenoeg geen weefsel-specifieke MiHA uit de andere organen, zoals huid, lever en darm. Een voordeel voor het gebruik van ontvanger-DC's is dat er geen rekening met HLA-restrictie hoeft te worden gehouden. In een klinische studie is vaccinatie met DC's van de ontvanger toegepast bij patiënten met een multipel myeloom na RIC allogene SCT in combinatie met DLI. De behandeling bestaat uit een RIC-regime met 30 mg/m² fludarabine en 1.200 mg/m² cyclofosfamide gedurende 4 dagen, waarna een partieel T-celgedepleteerd transplantaat geïnfundeerd wordt. Door middel van deze partiële T-celdepletie, waarbij 0,5 x 10⁶ T-cellen/kg worden achtergelaten in het transplantaat, wordt getracht een goede balans tussen GVHD en GVT te bewerkstelligen. Tevens wordt ciclosporine gegeven als GVHD-profylaxe. Na het afbouwen van de immunosuppressie, waarbij het streven is om de ciclosporine binnen 3 maanden te staken, wordt het chimerisme bepaald in perifere bloedcellen en wordt de ziekte geëvalueerd door middel van M-proteïnemetingen en moleculaire DNA-technieken. Afhankelijk van het chimerisme, de remissiestatus van de ziekte en de mate van GVHD, wordt DLI gegeven. DLI heeft als doel het induceren van volledige donorhematopoëse en versterking van GVT-reactiviteit. Lymfocyten van de donor worden ver-

Tabel 2. Afweerreacties na vaccinatie met ontvanger dendritische cellen (DC's) bij patiënten met multipel myeloom na 'reduced intensity' conditionering (RIC) allogene stamceltransplantatie en donorlymfocyteninfusie (DLI).

Patiënt	Aantal DC's x 10 ⁶ (intraveneus/intradermaal) per vaccinatie			Aantal DC's x 10 ³ (intraveneus) per kg lichaamsgewicht			Koortsreactie	Induratie in de injectieplaats	T-celreactie tegen KLH*	Graft-versus-hostziekte
	DC I	DC II	DC III	DC I	DC II	DC III				
1	4/0	4/0	3/0	34	34	25	nee	n.v.t.	740	nee
2	30/15	30/15	29/13	395	395	382	ja	ja	289	nee
3	30/15	33/15	34/17	429	471	486	ja	ja	957	nee
4	28/14	30/15	29/13	431	462	446	ja	ja	1.125	nee
5	7/3	7/3	7/3	89	89	89	nee	ja	96	nee

*=T-celproliferatie werd gemeten in perifere bloedcellen na in-vitro-incubatie met 'keyhole limpet hemocyanin' (KLH)-eiwit gedurende 5 dagen. De proliferatie-index wordt berekend door de mate van T-celproliferatie tegen KLH te delen door de achtergrondproliferatie in kweekmedium. De T-celproliferatie-index tegen KLH is voor de DC-vaccinatie 1.

kregen door leukaferese. Bij de eerste DLI worden 1 x 10⁶ CD3⁺-T-cellen/kg lichaamsgewicht gegeven en bij de tweede DLI worden 5 x 10⁶ CD3⁺-T-cellen/kg lichaamsgewicht toegediend. Wanneer na deze behandeling nog steeds minimale restziekte aanwezig is en geen sprake is van GVHD, kunnen de patiënten experimenteel behandeld worden met DC-vaccinatie van de ontvanger. Hiervoor wordt van alle myeloompatiënten, die behandeld worden met RIC allogene SCT, leukaferesemateriaal afgenomen voor de conditionering en gecryopreserveerd voor later gebruik. Wanneer de patiënt in aanmerking komt voor DC-vaccinatie, wordt het afereseproduct ontdooid en worden de monocytën gekweekt tot DC en uitgerijpt met TNF α , IL-1 β , IL-6 en PGE2. Patiënten worden driemaal gevaccineerd met 2 weken tussenpozen, waarbij maximaal per vaccinatie 30 x 10⁶ intraveneus en 15 x 10⁶ DC intradermaal worden toegediend. In totaal zijn er 5 patiënten gevaccineerd zonder dat GVHD is opgetreden. Bij alle gevallen konden goede mature DC's worden gekweekt vanuit gecryopreserveerd leukaferesemateriaal met een zuiverheid van >80% CD83⁺CD80⁺CD86⁺CCR7⁻-DC's. Drie van de 5 patiënten kregen koorts in de nacht na de tweede en/of derde DC-infusie, en 4 patiënten ontwikkelden lokale induratie op de plaats van de intradermale injectie (zie Tabel 2). Patiënt 1 en 5 kregen geen koorts, waarschijnlijk omdat deze patiënten, vanwege een lage DC-opbrengst, met slechts 4 x 10⁶ en 7 x 10⁶ DC's intraveneus gevaccineerd konden worden. Omgerekend naar kg lichaamsgewicht

hebben deze 2 patiënten een 5 tot 10 keer minder aantal DC's intraveneus toegediend gekregen dan de patiënten 2, 3 en 4. Alle patiënten ontwikkelden een krachtige T-celrespons tegen het 'keyhole limpet hemocyanin' (KLH)-eiwit, een niet-humaan controle eiwit waarmee het DC-vaccin was beladen tijdens de kweekprocedure (zie Tabel 2). Hoewel het nog veel te vroeg is om iets te concluderen van het effect van de DC-vaccinatie op de ziektestatus, is bij 2 patiënten een verdere daling van het M-proteïnegehalte waargenomen na DC-vaccinatie. Correlatie tussen de ontwikkeling van MiHA-specifieke T-celresponsen tegen de kwaadaardige plasmacellen van de patiënt en ziekte-uitkomst moet uitwijzen of vaccinatie met ontvanger DC's het succes van RIC allogene SCT kan verhogen voor patiënten met multipel myeloom. Deze MiHA-specifieke T-celresponsen kunnen worden gemeten door gebruik te maken van fluorescerende peptide-HLA-multimeren tegen de tot nu toe bekende MiHA in flowcytometrische bepalingen.^{11,13} De uitkomsten van deze studie kunnen ook een belangrijke impact hebben voor DC-vaccinatie bij de behandeling van andere kwaadaardige hematologische ziekten, met als doel de balans tussen GVT-effect en GVHD te verbeteren.

Conclusies

Allogene stamceltransplantatie is een vorm van adoptieve immunotherapie, waarbij het doel is een respons van alloreactieve donor-T-cellen tegen tumorcellen van de patiënt te initiëren. Het versterken

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Allogene stamceltransplantatie (SCT) met een partieel T-celgedepleteerd stamceltransplantaat geeft de mogelijkheid tot additionele immuuntherapie met donorlymfocyteninfusie en meer gespecialiseerde immuuncellen.
2. Met een nieuwe genotyperingsassay kunnen patiënten en donoren, voorafgaand aan een allogene SCT, worden gescreend op verschillen in minor histocompatiliteitsantigenen die te gebruiken zijn voor immuuntherapie.
3. Cryopreservatie van autoloog leukaferesemateriaal, voorafgaand aan een allogene SCT, geeft de mogelijkheid om ontvanger dendritische cellen in te zetten voor het versterken van het graft-versus-tumoreffect.

van de immuunrespons door DLI is aangetoond bij hematologische maligniteiten. Strategieën om de immuunrespons zodanig te beïnvloeden dat GVT-reactiviteit optreedt zonder GVHD, staan sterk in de belangstelling. Onderzoek in het Universitair Medisch Centrum St Radboud in Nijmegen richt zich naast DLI op de bijdrage van vaccinaties met DC's om op een specifieke manier T-celalloreactiviteit tegen tumorcellen op te wekken. De eerste klinische resultaten suggereren dat DC-vaccinatie na allogene SCT mogelijk is en geen ernstige GVHD veroorzaakt. Toekomstige studies moeten uitwijzen of vaccinatie met patiënt- of donor-DC's, die beladen zijn met hematopoëtisch-gerestricteerde MiHA, zal leiden tot een effectieve GVT-reactie.

Referenties

1. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;74:555-62.
2. Ringdén O, Hermans J, Labopin M, Apperley J, Gorin NC, Gratwohl A. The highest leukaemia-free survival after allogeneic bone marrow transplantation is seen in patients with grade I acute graft-versus-host disease. *Acute and Chronic Leukaemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. *Leuk Lymphoma* 1996;24:71-9.
3. Schaap N, Schattenberg A, Bar B, Preijers F, Van de Wiel-Van Kemenade, De Witte T. Induction of graft-versus-leukemia to prevent relapse after partially lymphocyte-depleted allogeneic bone marrow transplantation by pre-emptive donor leukocyte infusions. *Leukemia* 2001;15:1339-46.
4. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia*. *Blood* 1995;86:2041-50.
5. Bloor AJ, Thomson K, Chowdhry N, Verfuert S, Ings SJ, Chakraverty R, et al. High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:50-8.
6. Van de Donk NW, Kröger N, Hegenbart U, Corradini P, San Miguel JF, Goldschmidt H, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:1135-41.
7. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrumpp D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:750-8.
8. Bleakley M, Riddell S. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukemia effect. *Nat Rev* 2004;4:371-80.
9. International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, et al. A second generation of human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851-61.
10. Mullaly A, Ritz J. Beyond HLA: the significance of genomic variation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:1355-62.
11. De Rijke B, Van Horsen-Zoetbrood A, Beekman J, Otterud B, Maas F, Woestenenk R, et al. A frame-shift polymorphism in the P2X5 gene elicits an allogeneic CTL response associated with remission of chronic myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2005;115:3505-16.
12. Overes I, De Rijke B, Van Horsen-Zoetbrood A, Fredrix H, De Graaf A, Jansen J, et al. Expression of P2X5 in lymphoid malignancies results in LRH-1-specific cytotoxic T-cell-mediated lysis. *Br J Haematol* 2008;141:799-807.

13. Norde WJ, Overes IM, Maas F, Fredrix H, Vos JC, Kester MG, et al. Myeloid leukemic progenitor cells can be specifically targeted by minor histocompatibility antigen LRH-1-reactive cytotoxic T cells. Submitted for publication.
14. Overes IM, Levenga H, Vos JC, Van Horsen-Zoetbrood A, Van der Voort R, De Mulder PH, et al. Aberrant expression of the hematopoietic-restricted minor histocompatibility antigen LRH-1 on solid tumors results in efficient cytotoxic T cell-mediated lysis. *Cancer Immunol Immunother* 2008;in press.
15. Spierings E, Hendriks M, Absi L, Canossi A, Chhaya S, Dolstra H, et al. Phenotype frequencies of autosomal minor histocompatibility antigens display significant differences among populations. *PLoS Genet* 2007;3:1108-19.
16. Hambach L, Goulmy E. Immunotherapy of cancer through targeting of minor histocompatibility antigens. *Curr Opin Immunol* 2005;17:202-10.
17. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
18. Palucka AK, Ueno H, Fay JW, Banchereau J. Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells. *Immunol Rev* 2007;220:129-50.
19. Clark FJ, Chakraverty R. Role of dendritic cells in graft-versus-host disease. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11:601-16.
20. Matte CC, Liu J, Cormier J, Anderson BE, Athanasiadis I, Jain D, et al. Donor APCs are required for maximal GVHD but not for GVL. *Nat Med* 2004;10:987-92.
21. Auffermann-Gretzinger S, Eger L, Bornhäuser M, Schäkel K, Oelschlaegel U, Schaich M, et al. Fast appearance of donor dendritic cells in human skin: dynamics of skin and blood dendritic cells after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2006;81:866-73.
22. Collin MP, Hart DN, Jackson GH, Cook G, Cavet J, Mackinnon S, et al. The fate of human Langerhans cells in hematopoietic stem cell transplantation. *J Exp Med* 2006;203:27-33.
23. Mapara MY, Kim YM, Wang SP, Bronson R, Sachs DH, Sykes M. Donor lymphocyte infusions mediate superior graft-versus-leukemia effects in mixed compared to fully allogeneic chimeras: a critical role for host antigen-presenting cells. *Blood* 2002;100:1903-9.
24. Sykes M, Preffer F, McAfee S, Saidman SL, Weymouth D, Andrews DM, et al. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet* 199;353:1755-9.
25. Bethge AD, Hegenbart U, Stuart MJ, Storer BE, Maris MB, Flowers ME, et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004;103:790-5.
26. Levenga H, Woestenenk R, Schattenberg AV, Maas F, Jansen JH, Raymakers R, et al. Dynamics in chimerism of T cells and dendritic cells in relapsed CML patients and the influence on the induction of alloreactivity following donor lymphocyte infusion. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:585-92.
27. De Vries IJ, Lesterhuis WJ, Scharenborg NM, Engelen LP, Ruiter DJ, Gerritsen MJ, et al. Maturation of dendritic cells is a prerequisite for inducing immune responses in advanced melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:5091-100.
28. Gilboa E, Vieweg J. Cancer immunotherapy with mRNA-transfected dendritic cells. *Immunol Rev* 2004;199:251-63.

Ontvangen 9 juni 2008, geaccepteerd 2 september 2008.

Correspondentieadres

Dhr. dr. H. Dolstra, immunoloog
Mw. drs. H. Levenga, internist-oncoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Centraal Hematologisch Laboratorium
Unit Stamceltransplantatie en Immunotherapie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel.: 024 361 97 53
E-mailadres: h.dolstra@chl.umcn.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: KWF Kankerbestrijding,
Universitair Medisch Centrum St Radboud en
National Cancer Institute (NCI), National Institute
of Health (NIH).