

## **Analyse van interacties van T cellen en melanoomcellen die het effect van immuuntherapie beïnvloeden**

**Project gefinancierd door KWF Kankerbestrijding**

**Projectleiders: Dr. R.M. Luiten, Dr. F.A. Vyth-Dreese and Prof. Dr. C.J. Melief**

Project number: AMC2006-3606

Immuuntherapie van melanoom heeft tot doel de specifieke afweerreactie van het lichaam tegen de tumor te verhogen om deze zo te vernietigen. Deze specifieke afweer wordt met name veroorzaakt door specifieke T cellen. Van deze T cellen is aangetoond dat ze de tumorcellen kunnen vernietigen in experimentele condities. Bij succesvolle immuuntherapie verdwijnt niet alleen de tumor, maar worden soms ook de normale pigmentvormende cellen in de huid (melanocyten) aangevallen, en leidt dit tot vitiligo, een depigmentatie-ziekte van de huid. Dit kan verklaard worden door het feit dat melanoom een tumor is die ontstaat uit de melanocyten. Melanoom tumorcellen en melanocyten bevatten een aantal gemeenschappelijk eiwitten die door de specifieke T cellen herkend kunnen worden en aanleiding geven tot vernietiging van beide celtypen.

De aanwezigheid van specifieke afweer in melanoom patiënten, bijvoorbeeld door vaccinatie met tumor-eiwitten of het toedienen van specifieke T cellen aan de patiënt, leidt echter niet altijd tot het verdwijnen van de tumor. Tumorcellen hebben een aantal mechanismen om te ontsnappen aan de vernietiging door specifieke T cellen. In dit proces is het van belang om de balans te bestuderen tussen de capaciteit van T cellen om tumorcellen te doden en de remmende invloed van de tumor.

Voor dit onderzoek hebben wij een zogenaamd explant systeem ontwikkeld om de balans in het weefsel zelf te kunnen bestuderen buiten het lichaam van de patiënt. Dit systeem is representatief voor het samenspel van al deze processen in het lichaam. In het explant systeem, worden stukjes geïsoleerd melanoomweefsel gekweekt samen met specifieke T cellen om te onderzoeken of deze T cellen in staat zijn de tumorcellen te doden. Daarnaast zullen de specifieke T cellen gekweekt worden met stukjes normale huid om te onderzoeken of deze T cellen ook gezonde melanocyten in de huid vernietigen. Als blijkt dat de specifieke T cellen wel de melanocyten in de huid maar niet de tumorcellen kunnen doden, is er sprake van een remmende invloed van de tumor op de activatie van de specifieke T cellen, of resistentie van de tumorcellen voor de dodende werking van de T cellen. Wij zullen deze mogelijke remmende invloeden en resistentie verder karakteriseren in het tumorweefsel met behulp van moderne immunohistologische technieken. Vervolgens kunnen wij in ons explant systeem zoeken naar nieuwe methoden om de tumor gevoeliger te maken voor de vernietigende werking van T cellen. Dit kan vervolgens leiden tot het ontwikkelen van toekomstige behandelingen om de immunologische afweer van melanoom patiënten tegen hun eigen tumor te versterken.

Het voorgestelde onderzoek is vernieuwend omdat de diverse facetten die bij de afweerreactie tegen de melanoomcellen een rol kunnen spelen in één en dezelfde test onder de loep worden genomen. Hierdoor hopen wij een duidelijker inzicht te krijgen welke defecten er bij individuele patiënten optreden en kunnen wij strategieën ontwikkelen om deze defecten in de toekomst te behandelen.