

WELKOM!!

Wetenschapsdag 2024

 **NIERSTICHTING**
Je nieren zijn je leven

 **nvN** nierpatiënten
vereniging
nederland

 **nieren.nl**
vergroef je kennis, deel je ervaring

Een nieuwe celtherapie om de kans op transplantatie voor geïmmuniseerde patiënten mogelijk te vergroten

- Spreker : Dr. Sebastiaan Heidt

Aanvang: 10:30 uur

AstraZeneca 


HANSA
BIOPHARMA

CSL Vifor

 **Chiesi**

 **astellas**

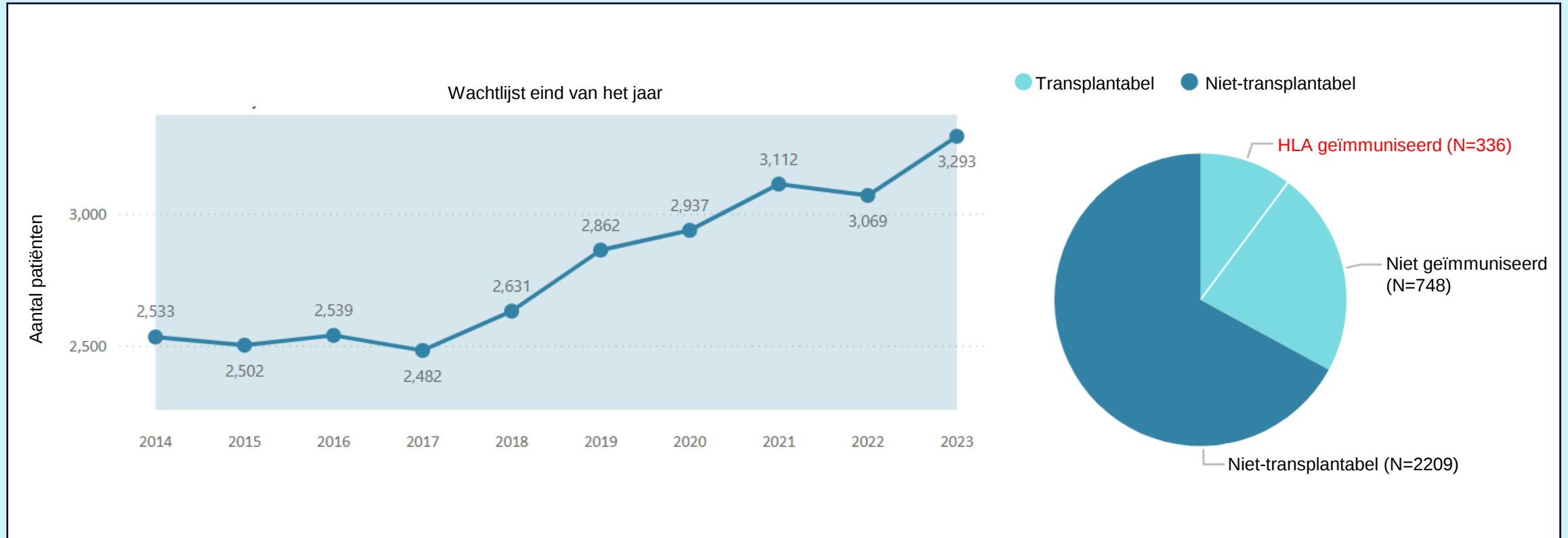


NIEUWE CELTHERAPIE VERGROOT KANS OP TRANSPLANTATIE VOOR GEÏMMUNISEERDE PATIËNTEN

Sebastiaan Heidt, PhD

Inwendige Geneeskunde, Nefrologie en Transplantatie
Erasmus MC Transplantatie Instituut

NIER TRANSPLANTATIE WACHTLIJST

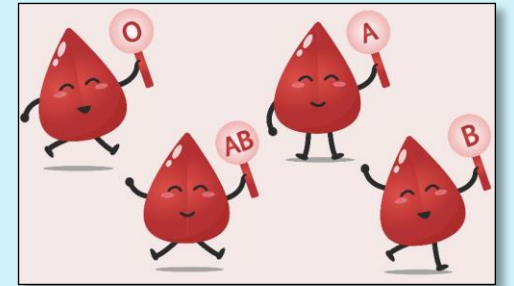
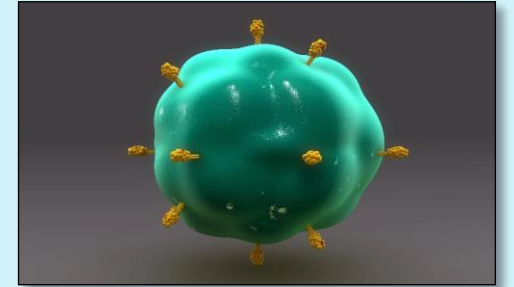


WAAR GAAN WE HET VANDAAG OVER HEBBEN?

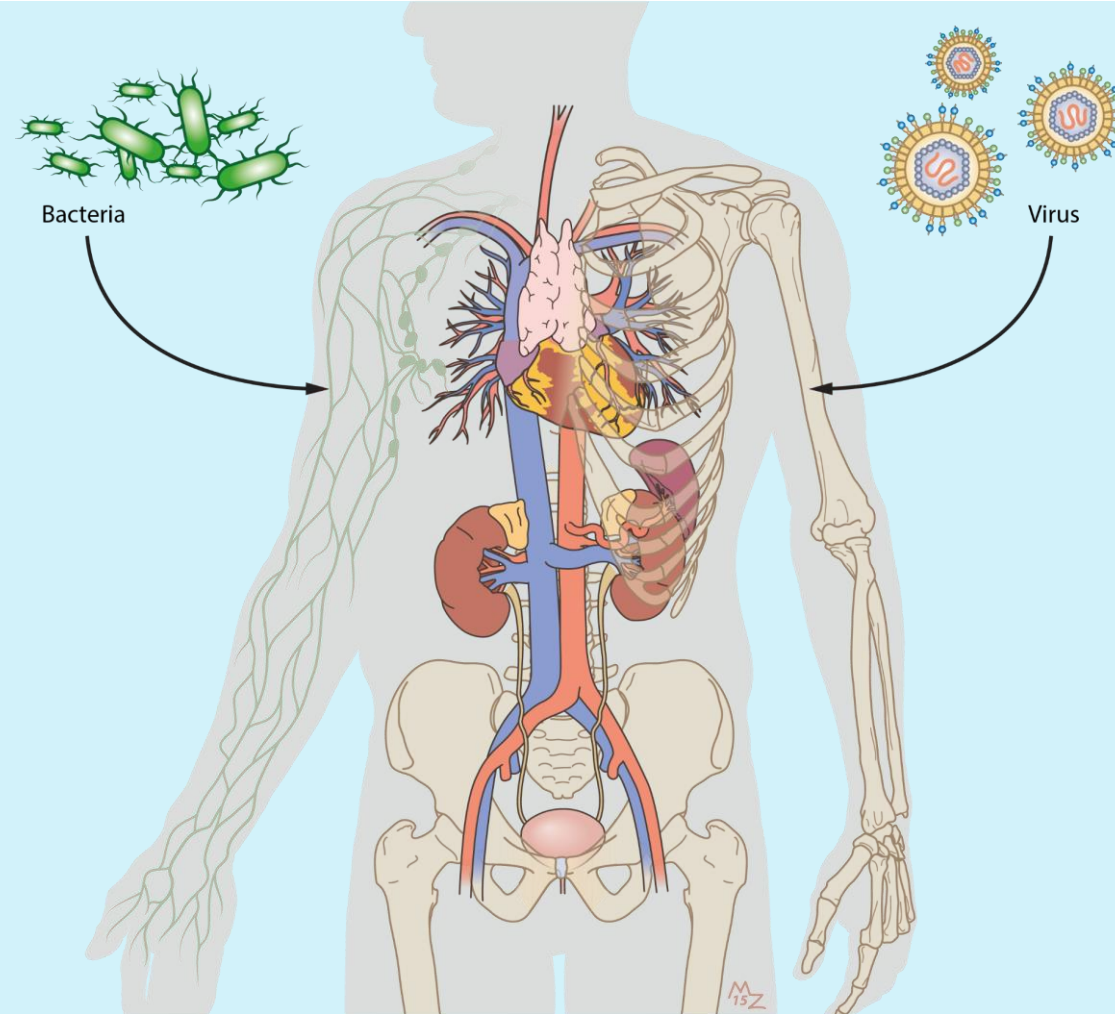
- Wat zijn weefselgroepen?
- Wat is immunisatie tegen lichaamsvreemde weefselgroepen?
- Welke problemen levert dit op?
- Welke behandelingen bestaan er?
- Ontwikkeling van innovatieve celtherapie om HLA immunisatie te behandelen

WEEFSELGROEPEN: HLA

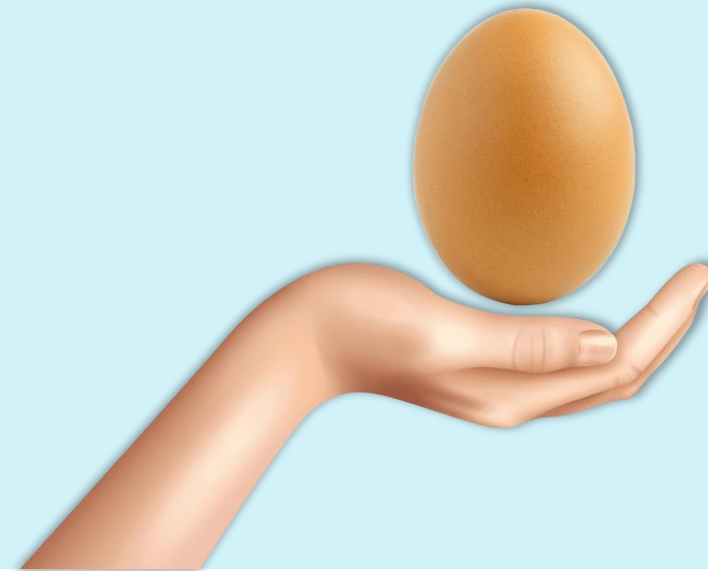
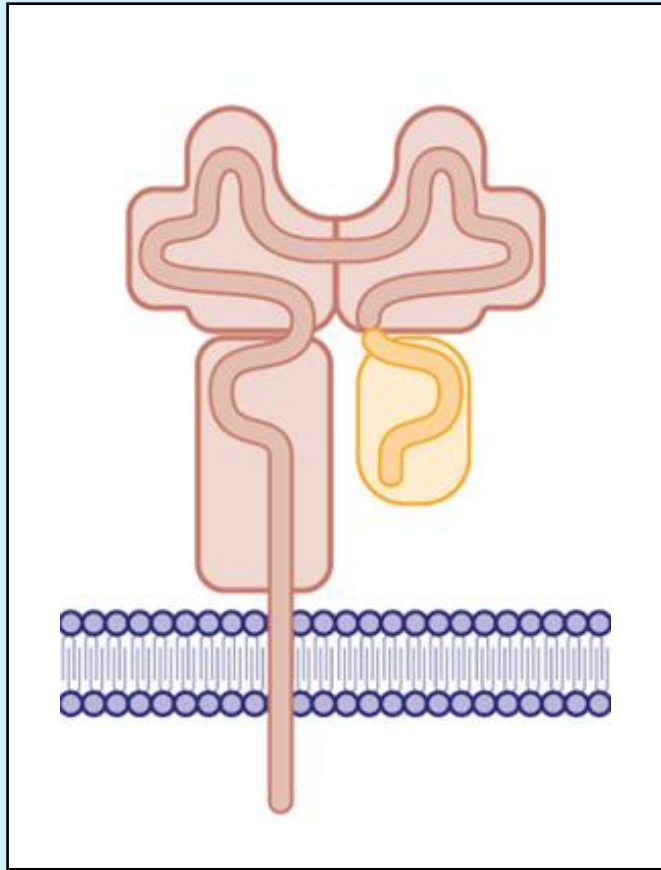
- HLA moleculen zit op de buitenkant van cellen
- Humaan leukocyt antigenen (HLA): vergelijkbaar met bloedgroepen
- Hoge diversiteit van HLA (>20.000 varianten)



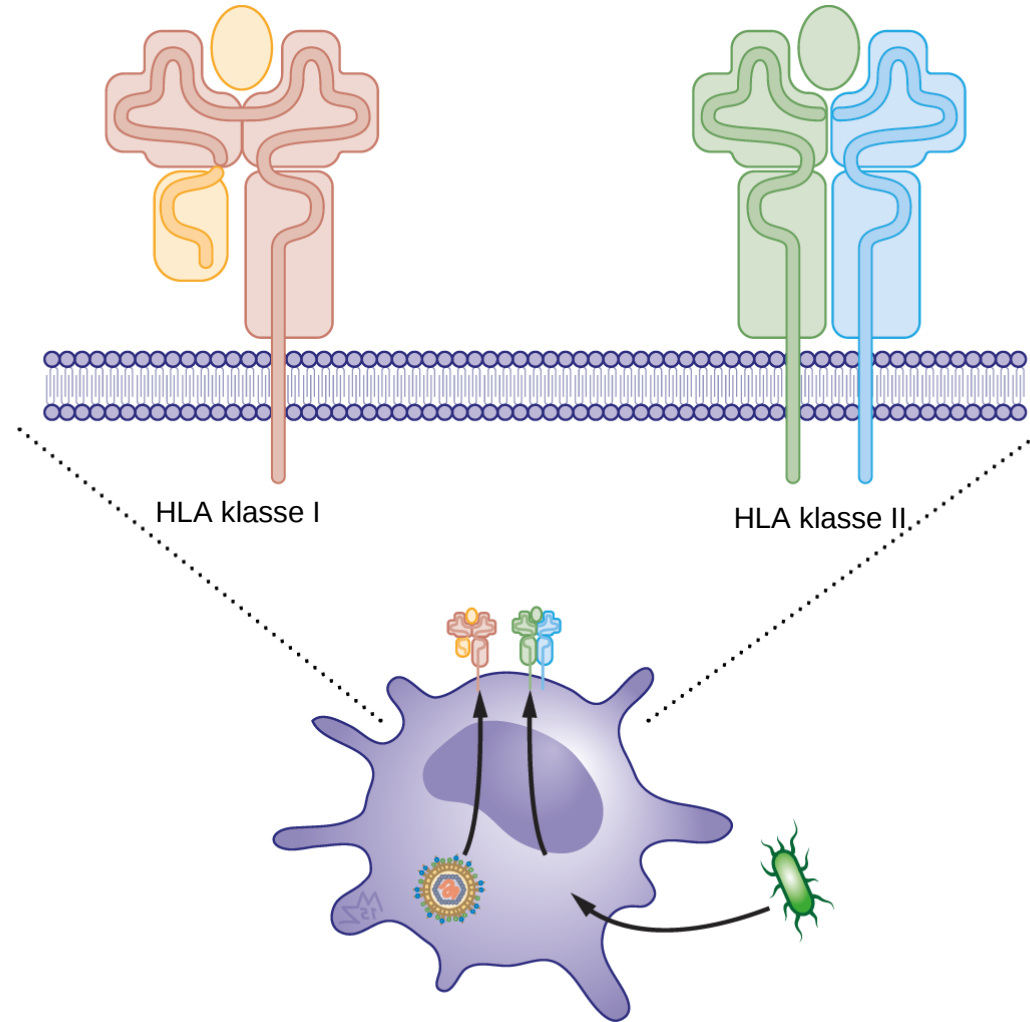
WELKE FUNCTIE HEEFT HLA?



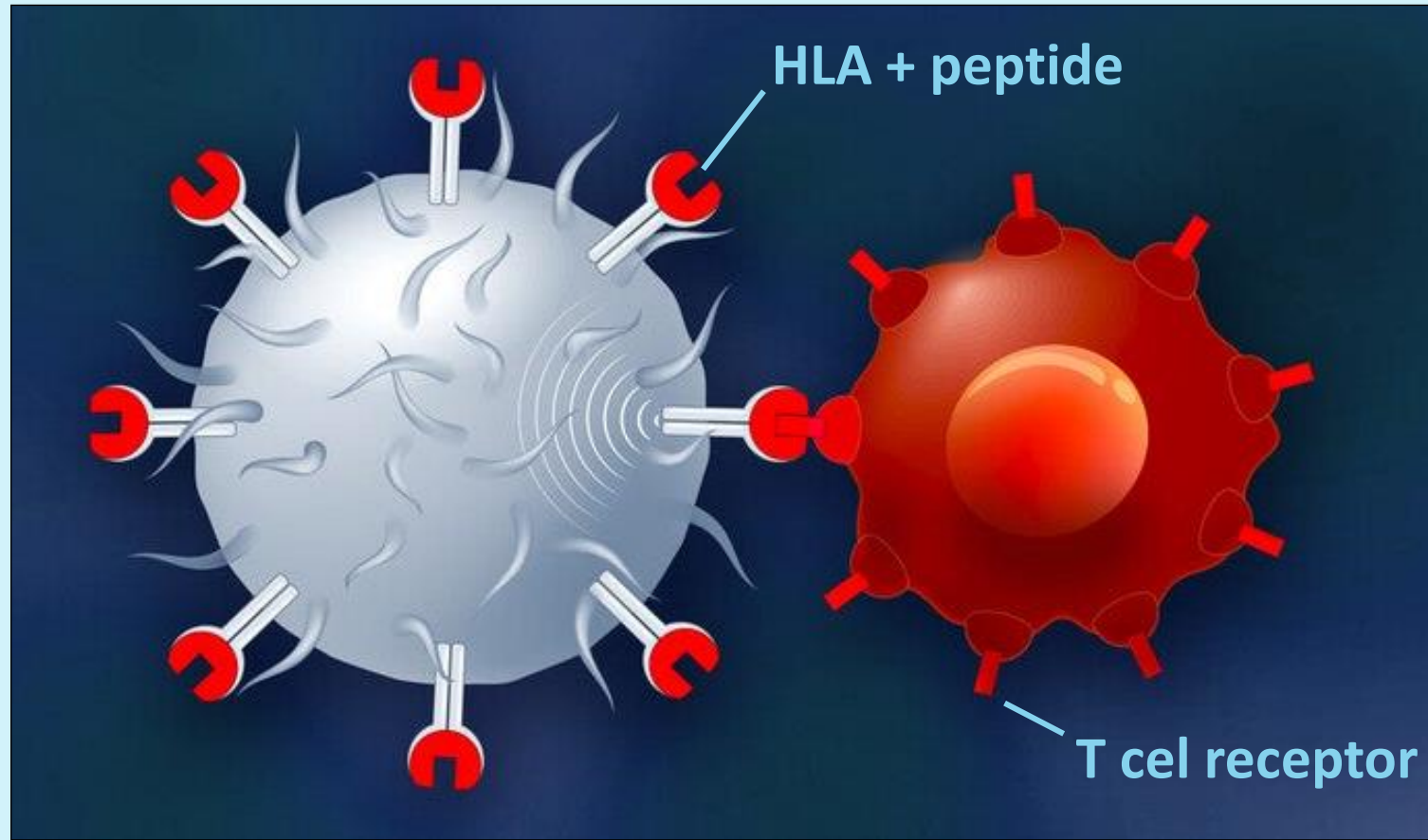
DE STRUCTUUR VAN EEN HLA MOLECUUL



HLA KAN STUKJES EIWIT PRESENTEREN



T CELLEN HERKENNEN HLA / PEPTIDE COMPLEX



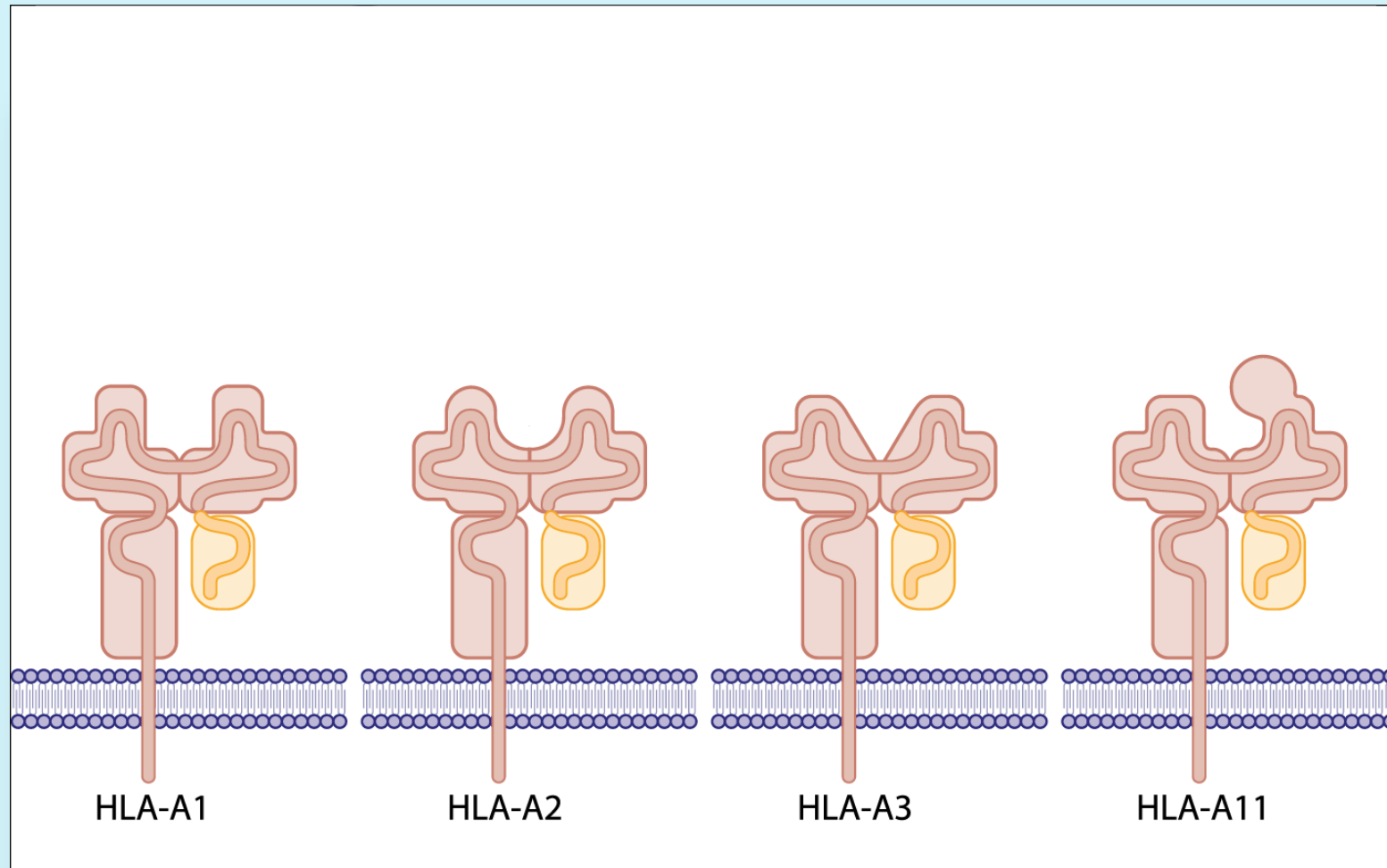
Normaal: peptides afkomstig van eigen eiwitten

↓
Geen T cel activatie

Bij infectie: peptides afkomstig van virus eiwitten

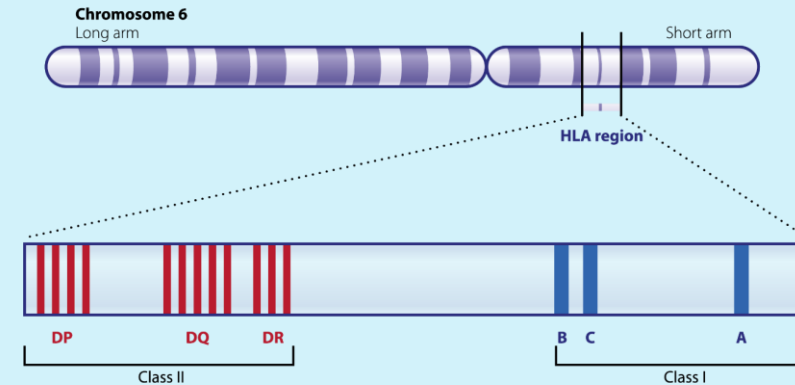
↓
T cel activatie

HLA DIVERSITEIT IS DE SLEUTEL TOT “SURVIVAL OF THE SPECIES”

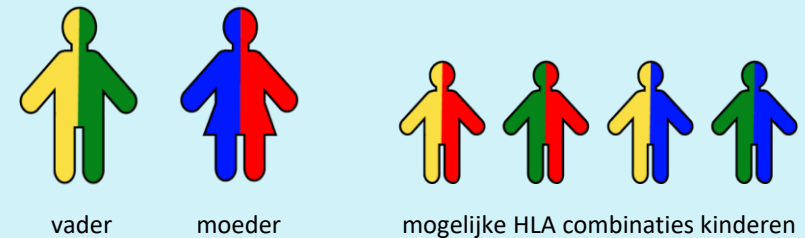


HLA FEITEN OP EEN RIJTJE

- HLA is gecodeerd op verschillende genen:
 - HLA klasse I: HLA-A, -B en -C
 - HLA klasse II: HLA-DR, -DQ en -DP



- Overerving: 1 set HLA genen van moeder, 1 van vader



- HLA systeem is extreem variabel

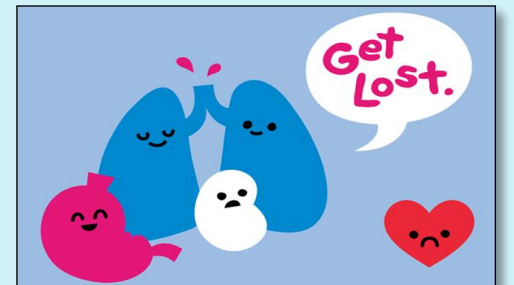
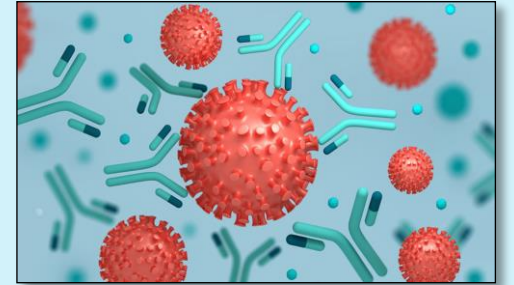
HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DRB1	HLA-DQB1	HLA-DPB1
4848	5883	4604	3063	1543	1473

ONDERWERPEN

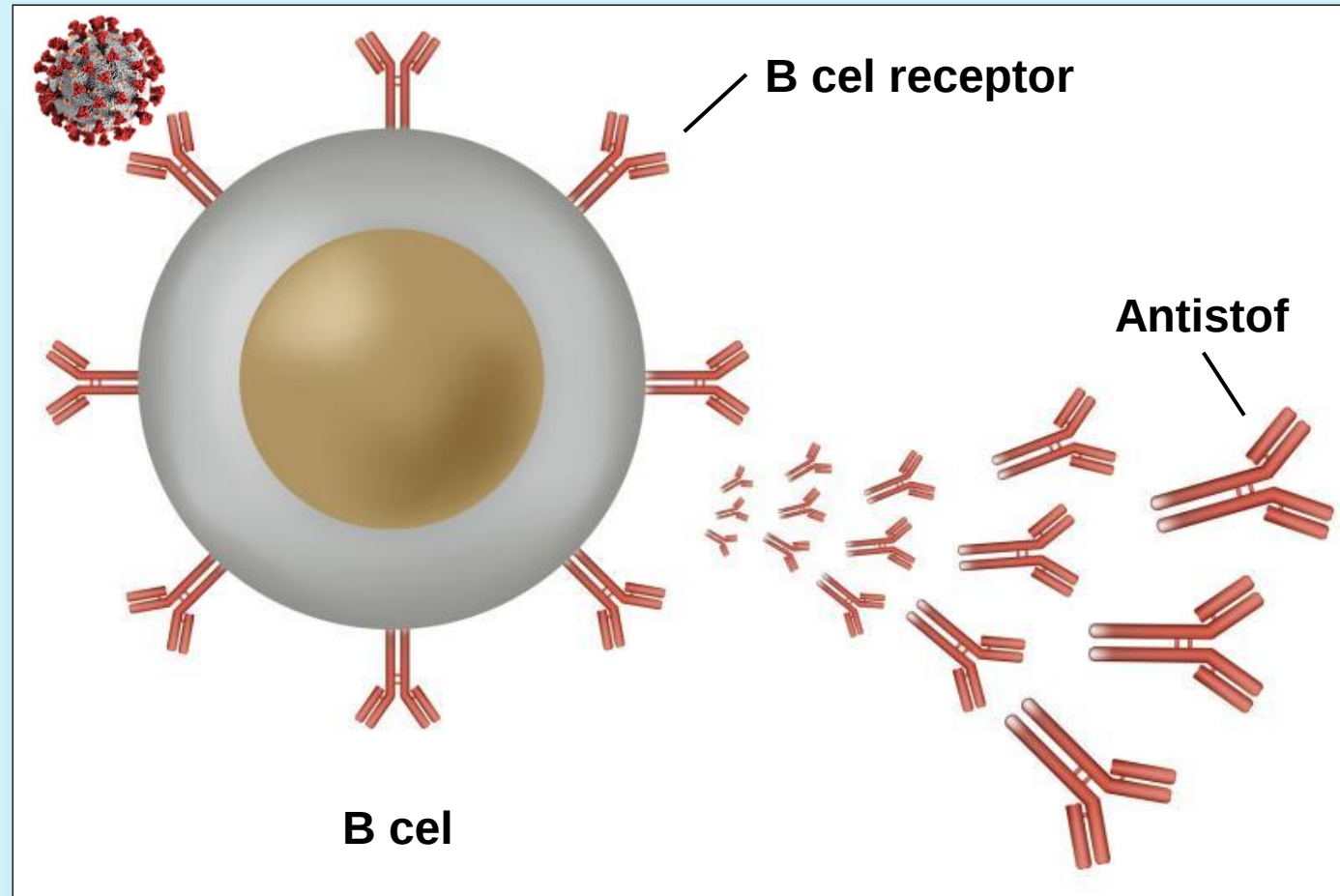
- Wat zijn weefselgroepen?
- Wat is immunisatie tegen lichaamsvreemde weefselgroepen?
- Welke problemen levert dit op?
- Welke behandelingen bestaan er?
- Ontwikkeling van innovatieve celtherapie om HLA immunisatie te behandelen

WAT IS IMMUNISATIE?

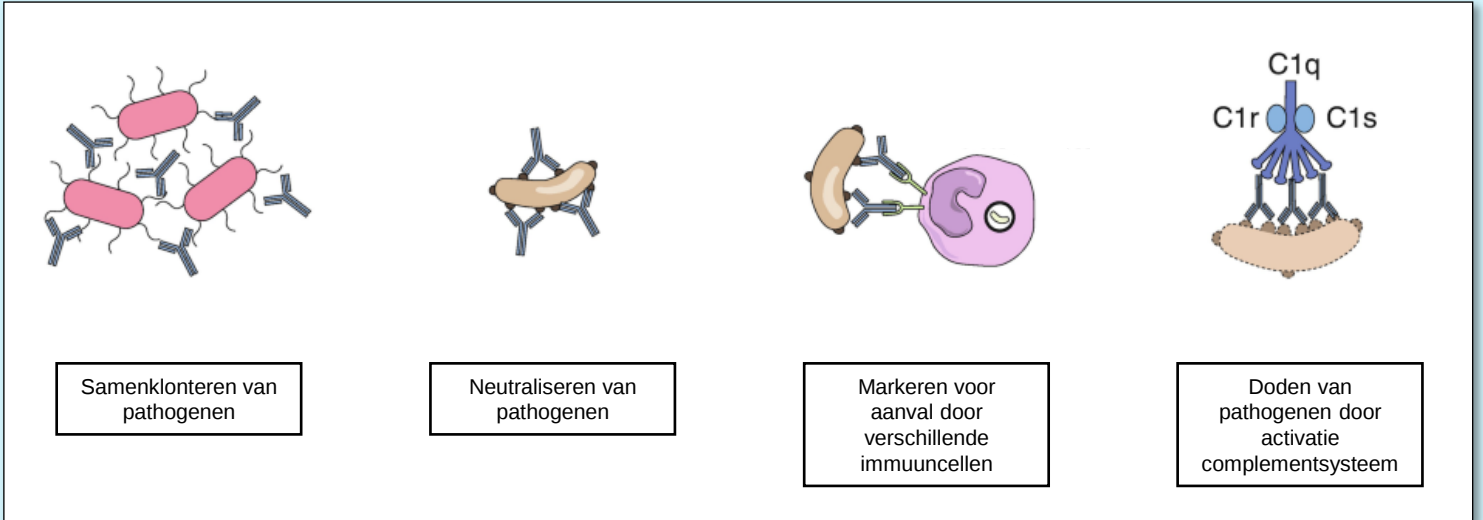
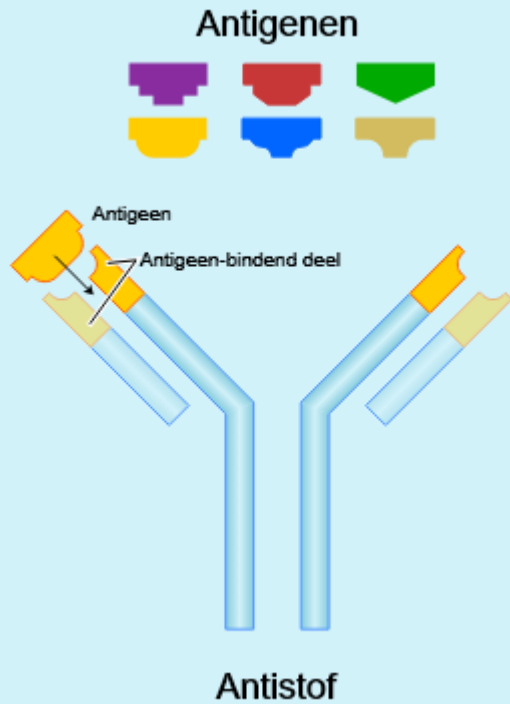
- Het opwekken van immuniteit, vaak in de vorm van antistoffen
- Bekend van vaccinatie: actief opwekken van immuniteit (antistoffen) tegen micro-organismen
- HLA immunisatie: lichaamsvreemd HLA wordt door het immuunsysteem gezien als 'indringer': antistoffen tegen HLA



B CELLEN MAKEN ANTISTOFFEN

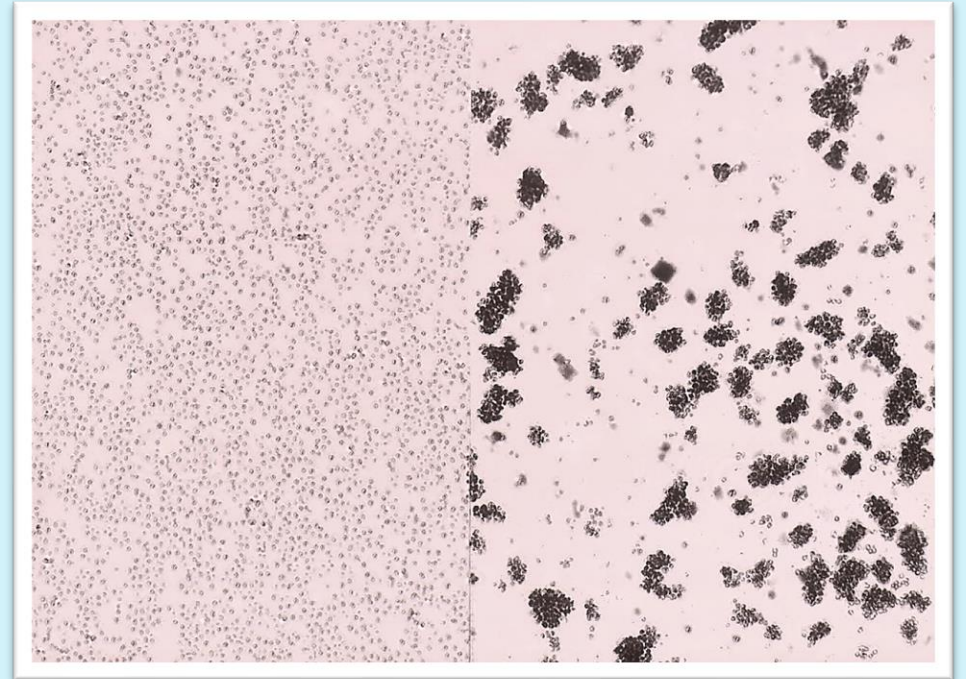
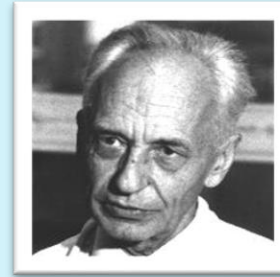


DE WERKING VAN ANTISTOFFEN

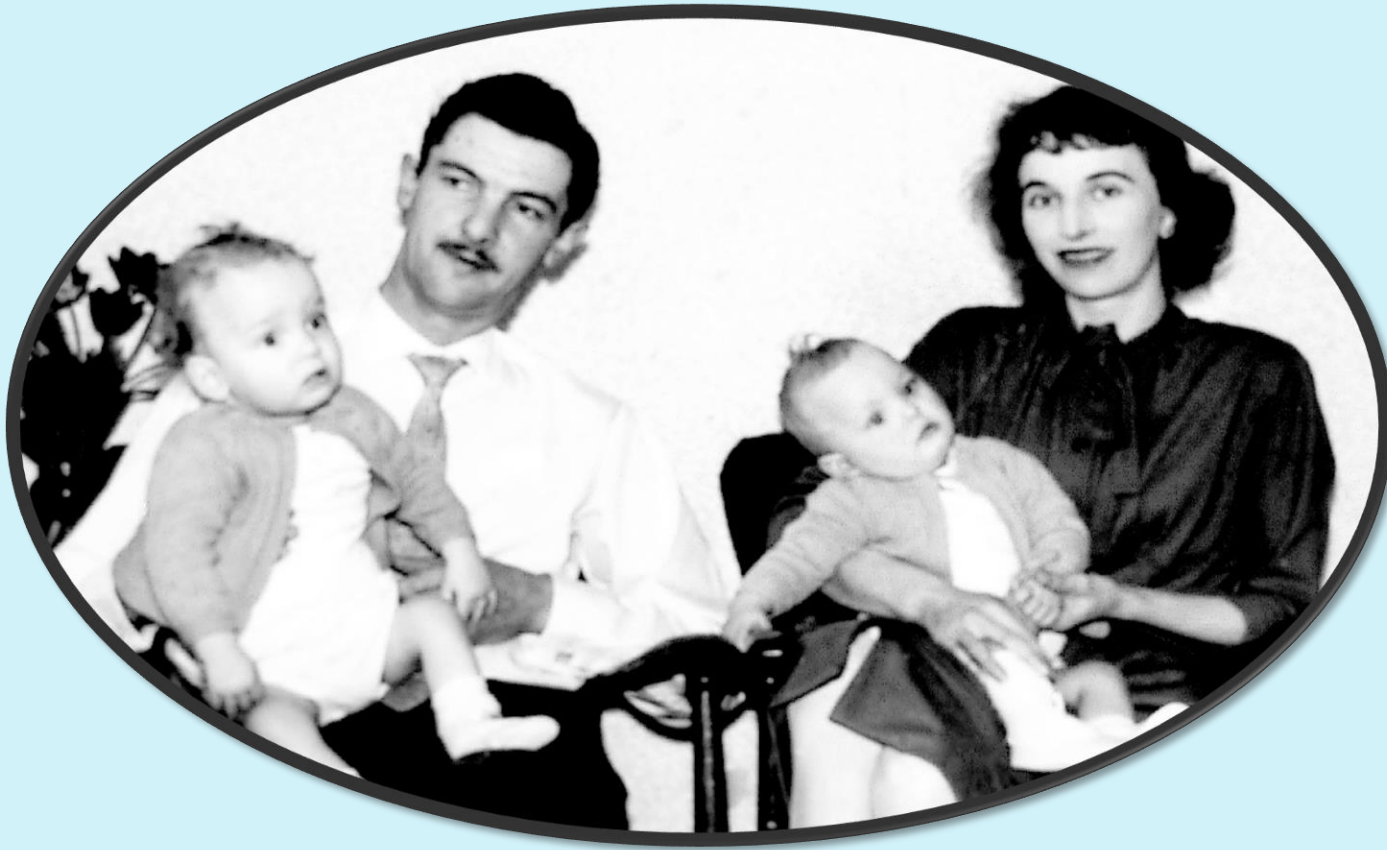


HLA IS ONTDEKT DOOR ONDERZOEK NAAR BLOEDTRANSFUSIES IN DE JAREN '50

- Professor Jean Dausset: Nobel Prijs voor Geneeskunde in 1980
- Rode bloedgroep antigenen (bv. ABO) waren bekend
- Transfusies veroorzaakten antistoffen die witte bloedcellen kon doen samenklonteren



OOK ZWANGERSCHAP BLEEK TOT HLA IMMUNISATIE TE KUNNEN LEIDEN



(Reprinted from Nature, Vol. 181, pp. 1735-1736, June 21, 1958)

Leucocyte Antibodies in Sera from Pregnant Women

ATTEMPTS to demonstrate leucocyte antibodies in sera from pregnant women, so far as we know, have been unsuccessful. However, from recent observations in our laboratory, we believe that they do occur.

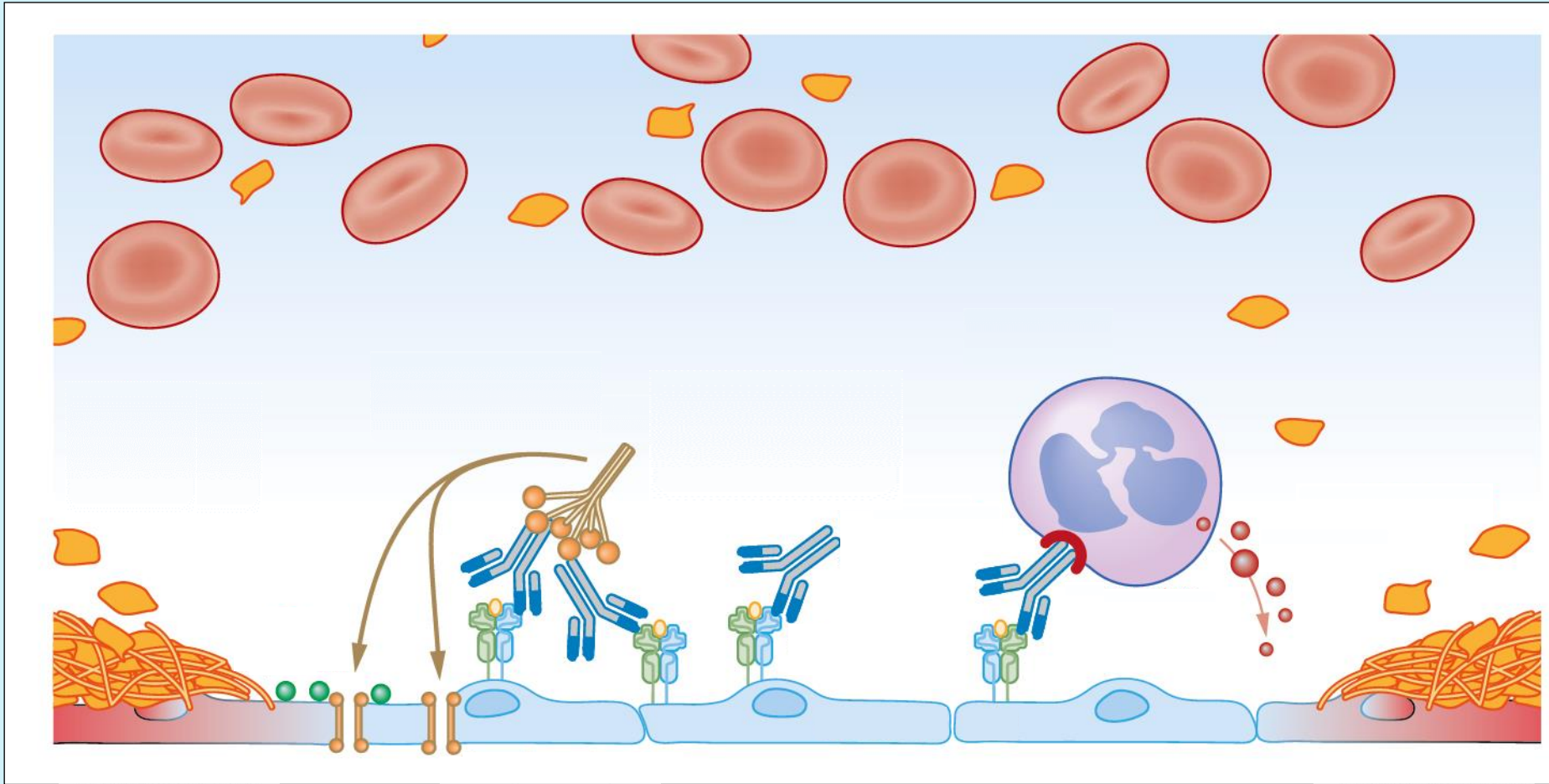
A patient (H. B.)—sixth pregnancy (two abortions)—delivered of premature twins had a post-partum bleeding for which she received a blood transfusion.

J. J. VAN ROOD
J. G. EERNISSE
A. VAN LEEUWEN

Department of Immunohæmatology,
University Hospital,
Leyden.
April 24.



HLA IMMUNISATIE DOOR ORGAAN TRANSPLANTATIE



ONDERWERPEN

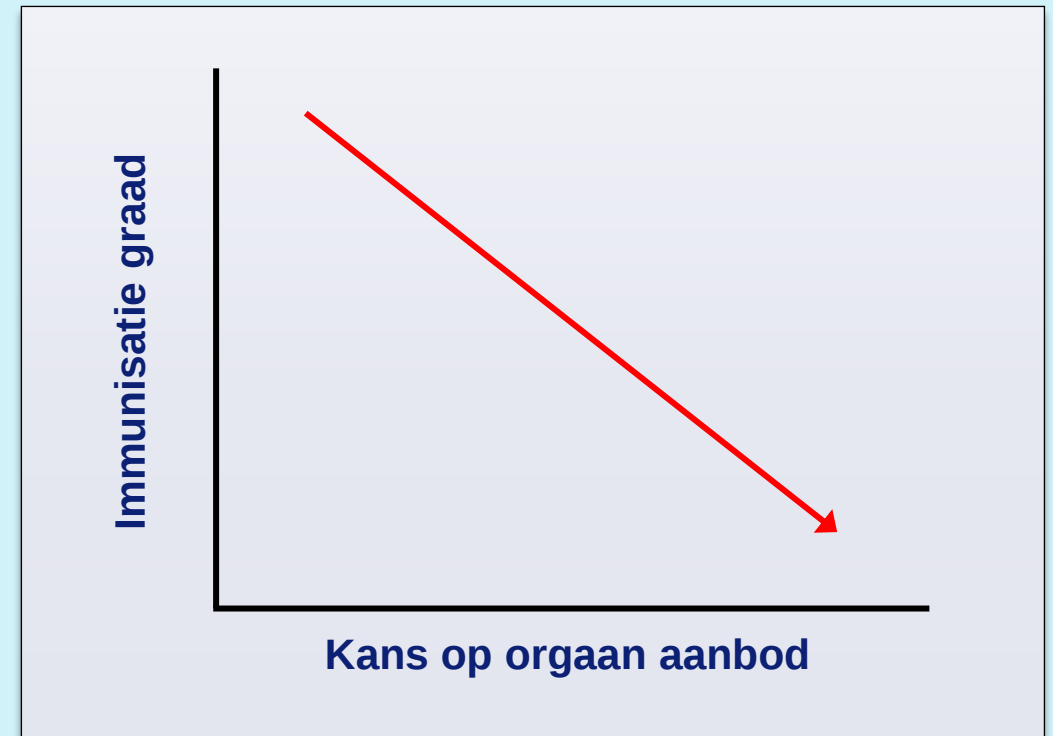
- Wat zijn weefselgroepen?
- Wat is immunisatie tegen lichaamsvreemde weefselgroepen?
- **Welke problemen levert dit op?**
- Welke behandelingen bestaan er?
- Ontwikkeling van innovatieve celtherapie om HLA immunisatie te behandelen

HET PROBLEEM VAN HLA IMMUNISATIE

HLA immunisatie kan afstoting veroorzaken

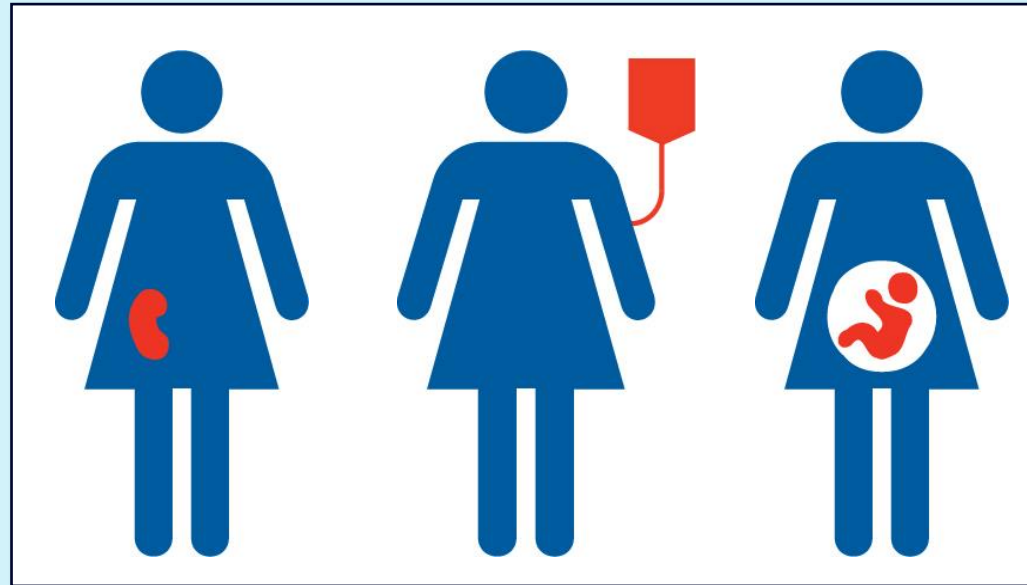


HLA immunisatie geeft lagere kans op aanbod



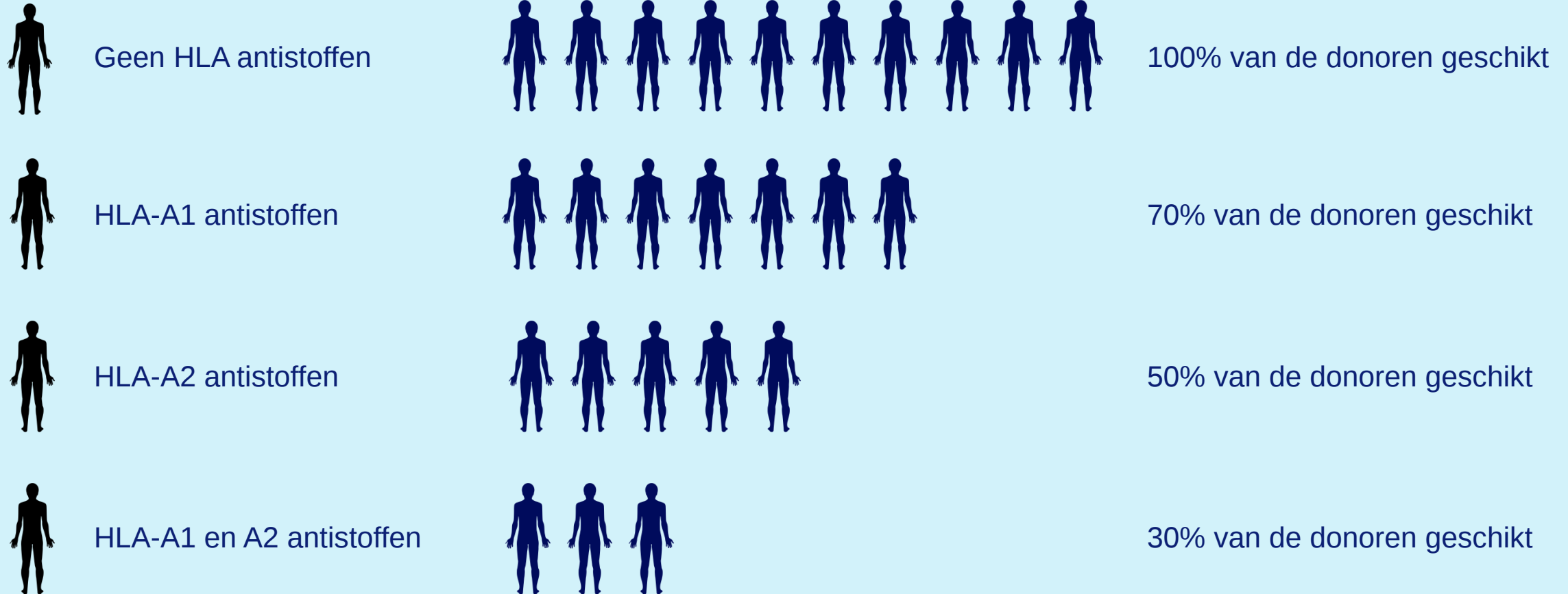
HLA IMMUNISATIE

- Immunisatie tegen HLA kent meerdere oorzaken:



- Steeds meer HLA geïmmuniseerde patiënten op de niertransplantatie wachtlijst
- Hoog geïmmuniseerde patiënten hebben een extreme lage kans op een orgaan aanbod

HLA IMMUNISATIE LEIDT TOT LAGERE KANS OP TRANSPLANTATIE



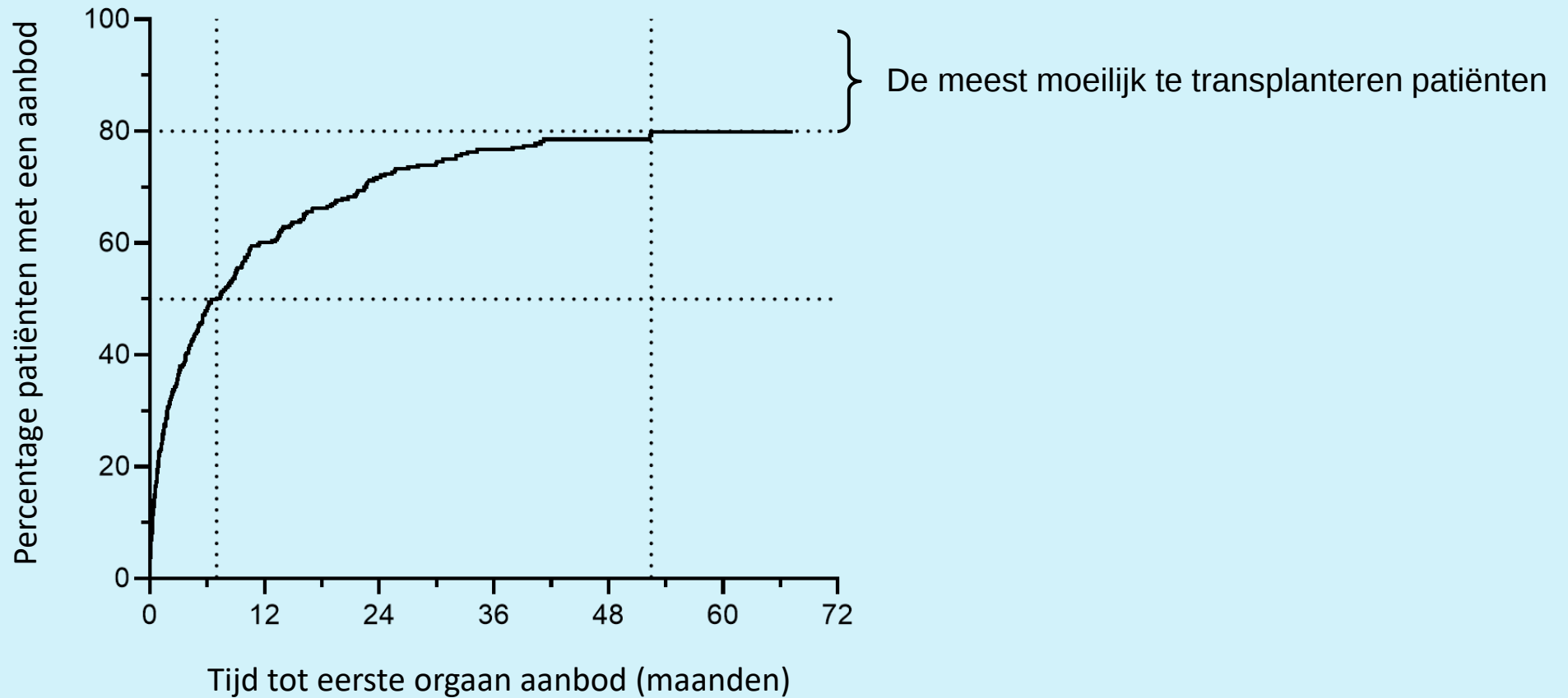
WELKE OPTIES ZIJN ER VOOR DE HOOG GEÏMMUNISEERDE PATIËNT?

Prioriteitsprogramma's

- Eurotransplant Acceptabele Mismatch Programma
- Landelijk crossover programma



PRIORITEITSPROGRAMMA'S ZIJN NIET VOOR IEDEREEN EEN OPLOSSING

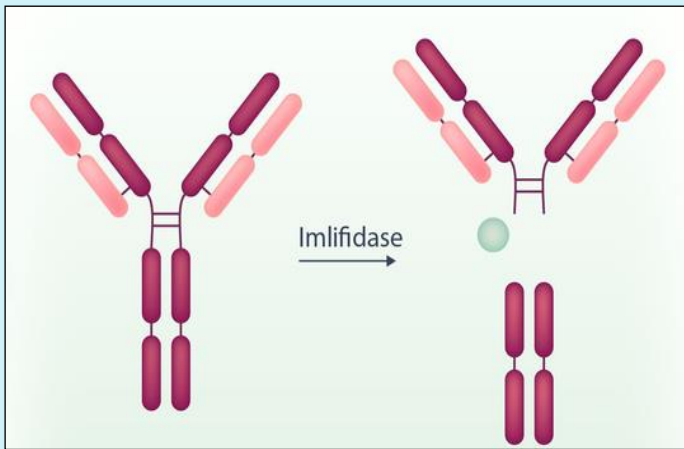


ONDERWERPEN

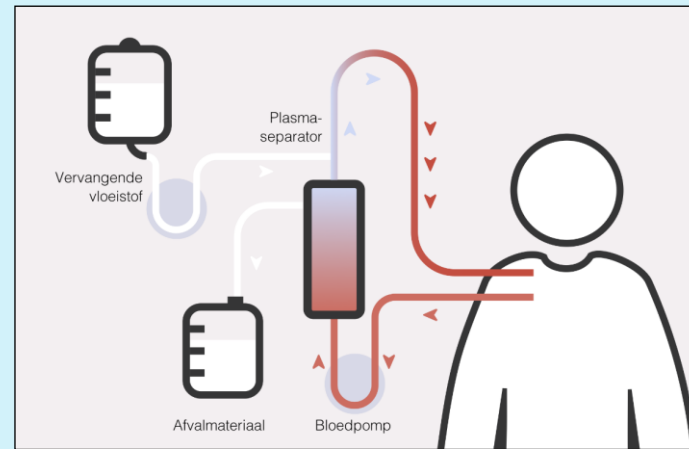
- Wat zijn weefselgroepen?
- Wat is immunisatie tegen lichaamsvreemde weefselgroepen?
- Welke problemen levert dit op?
- **Welke behandelingen bestaan er?**
- Ontwikkeling van innovatieve celtherapie om HLA immunisatie te behandelen

WELKE BEHANDELINGEN BESTAAN ER?

- Desensibilisatie: het (tijdelijk) verwijderen/inactiveren van antistoffen en/of B cellen
- Voorbeelden: imlifidase, plasmaferese, rituximab



imlifidase: knipt antistoffen kapot



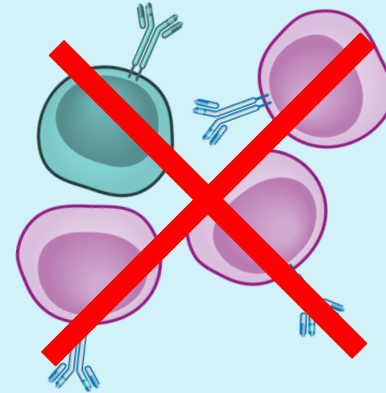
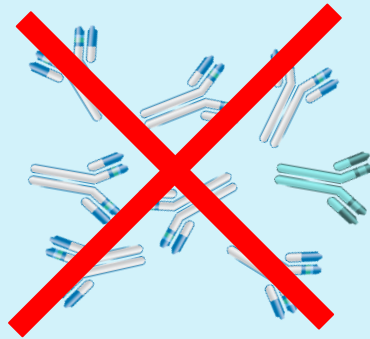
plasmaferese: verwijdt antistoffen



rituximab: maakt B cellen kapot

WAAROM IS ER BEHOEFTE AAN BETERE BEHANDELINGEN?

- Desensibilisatie verwijdert alle antistoffen en/of antistof-producerende cellen: bijwerkingen



- Er is behoefte aan een therapie die specifiek HLA immunisatie aanpakt

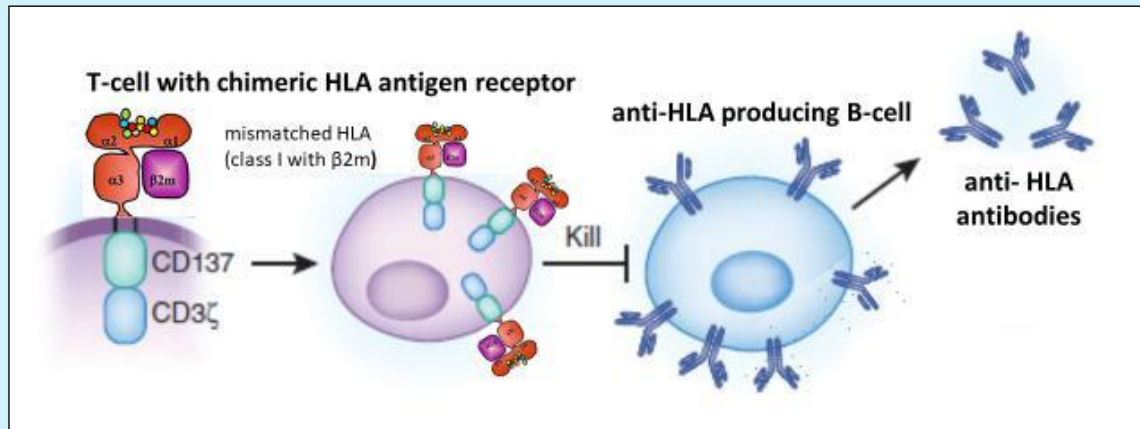
ONDERWERPEN

- Wat zijn weefselgroepen?
- Wat is immunisatie tegen lichaamsvreemde weefselgroepen?
- Welke problemen levert dit op?
- Welke behandelingen bestaan er?
- Ontwikkeling van innovatieve celtherapie om HLA immunisatie te behandelen

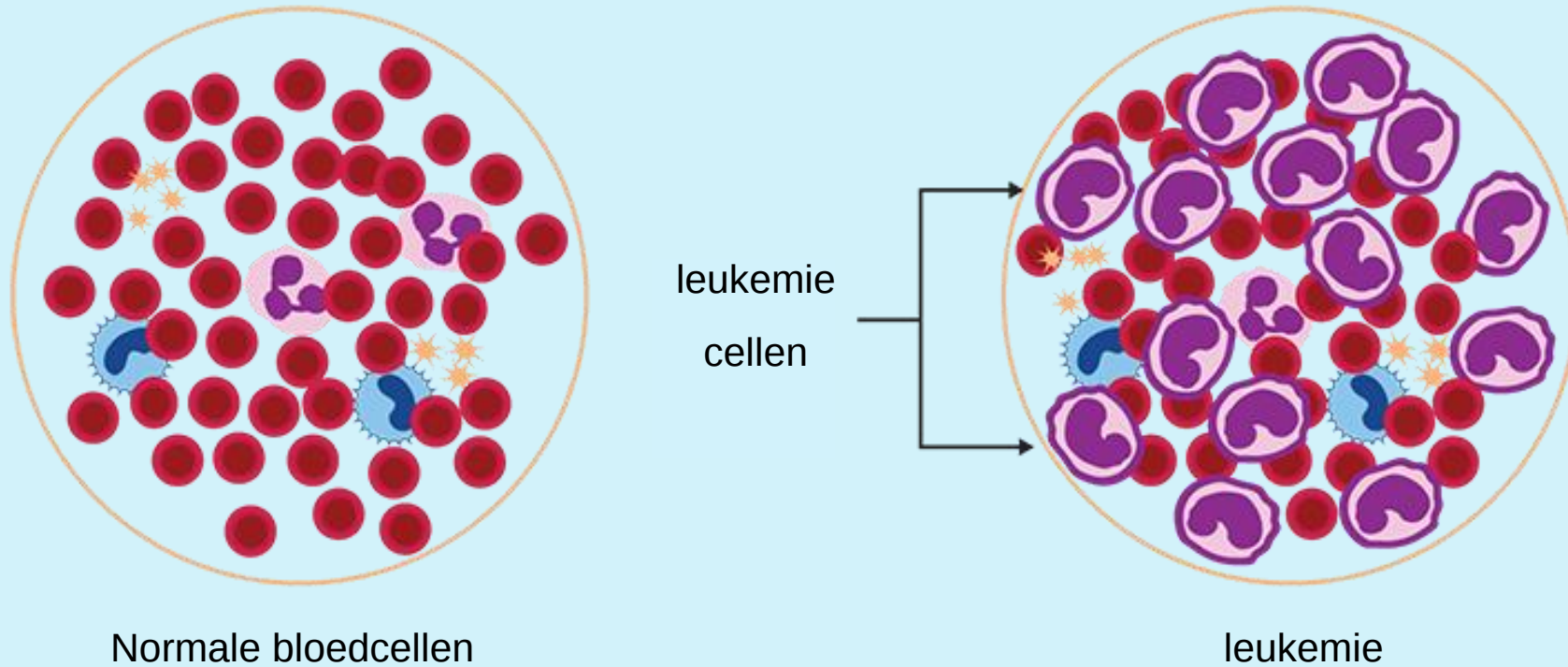
TONY DE RONDE

Email ontvangen van Tony op 28 november 2017

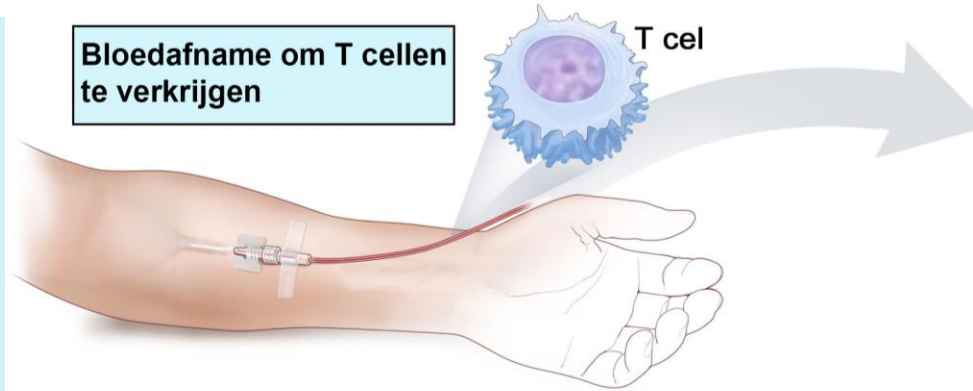
- Moleculair viroloog
- Nierpatiënt
- Hoog-geïmmuniseerd



UITSTAPJE NAAR DE ONCOLOGIE



INNOVATIEVE CELTHERAPIE IN DE ONCOLOGIE

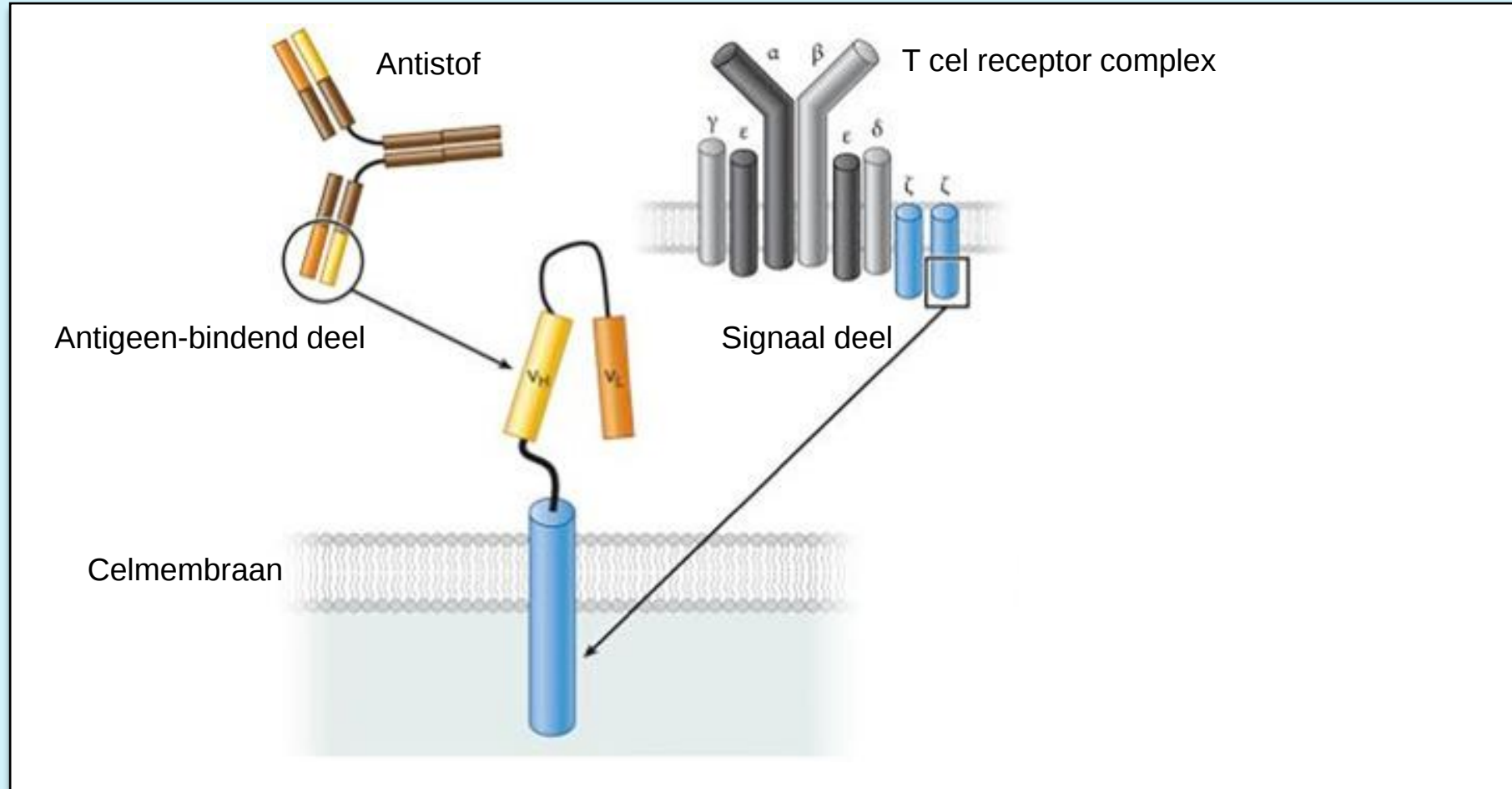


CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR?

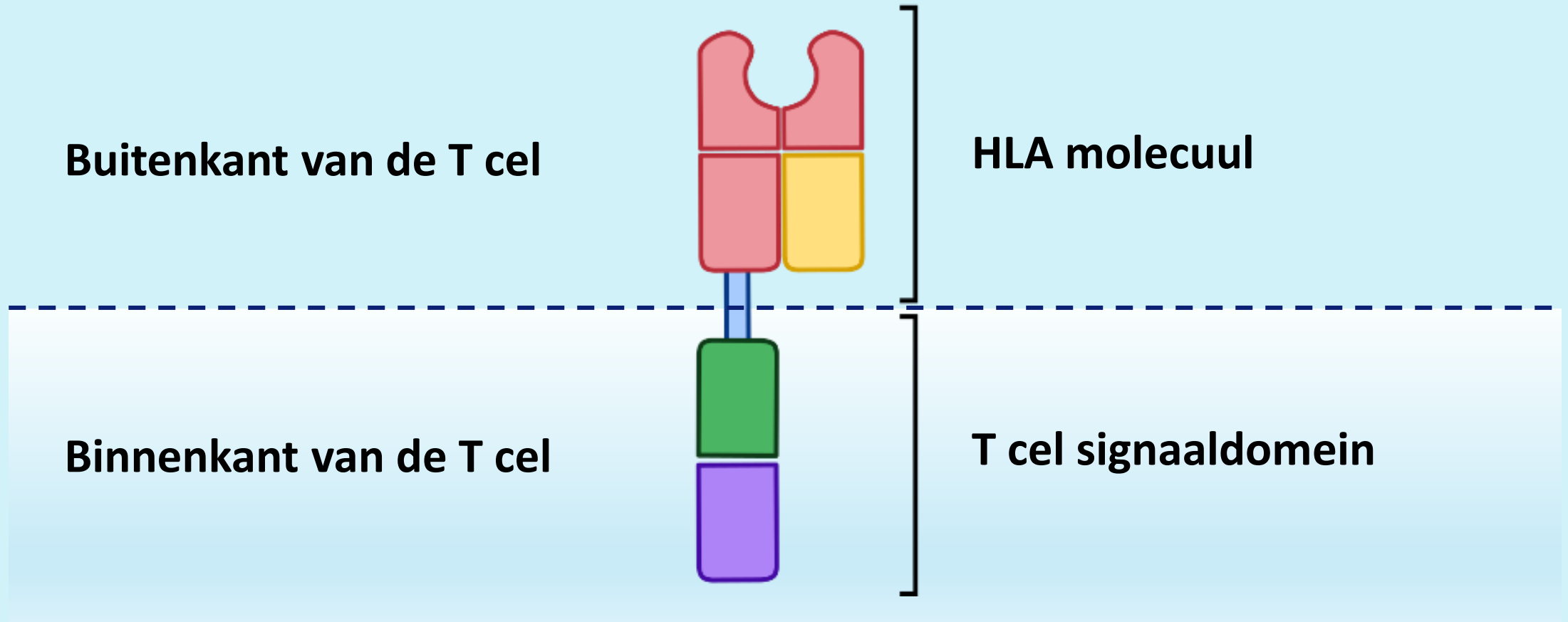
- Chimeer: een mengsel van twee soorten
- Afgeleid van het Griekse chimaira (Χίμαιρα)



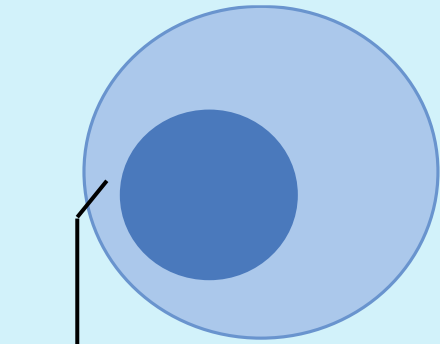
CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T CELLEN



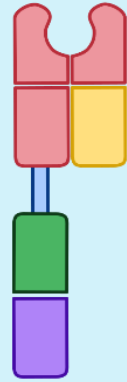
NIEUWE ONTWIKKELING: CHIMERIC HLA ANTIBODY RECEPTOR



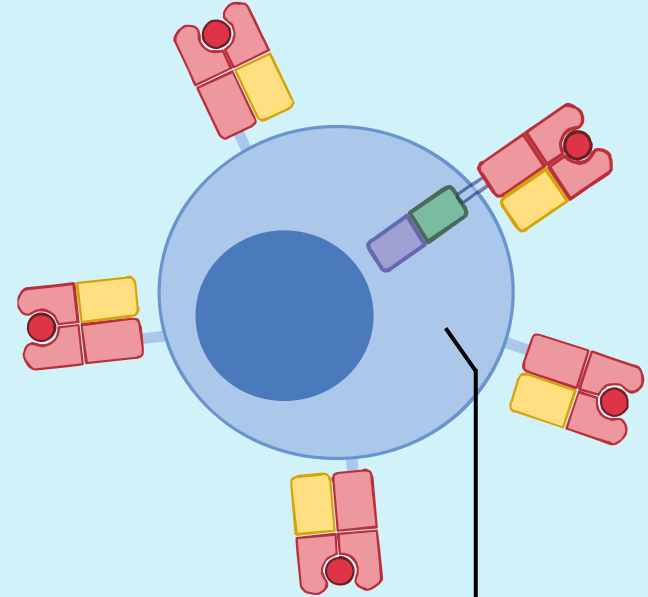
CHAR T CELLEN



T cel

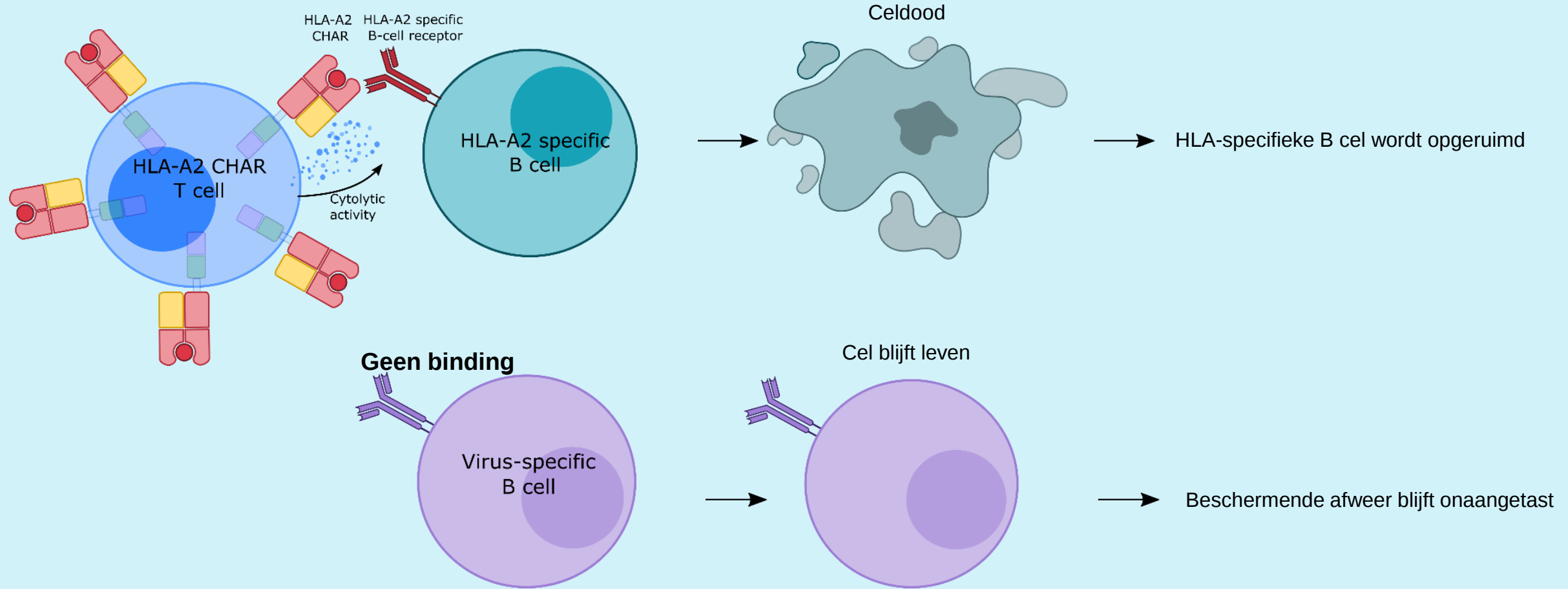


Chimeric HLA Antibody
Receptor (CHAR)

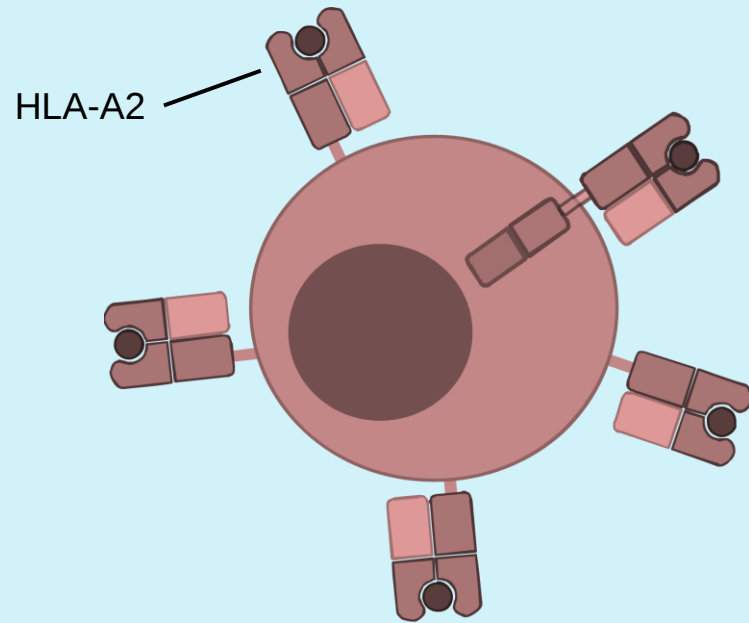


CHAR T cel

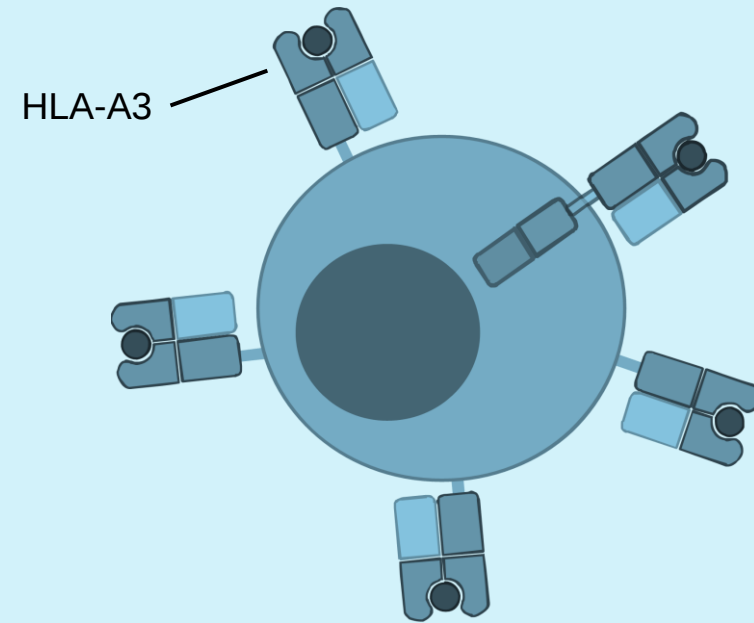
CHIMERIC HLA ANTIBODY RECEPTOR T CELLS



TWEE CHAR T CEL TYPES GEMAAKT

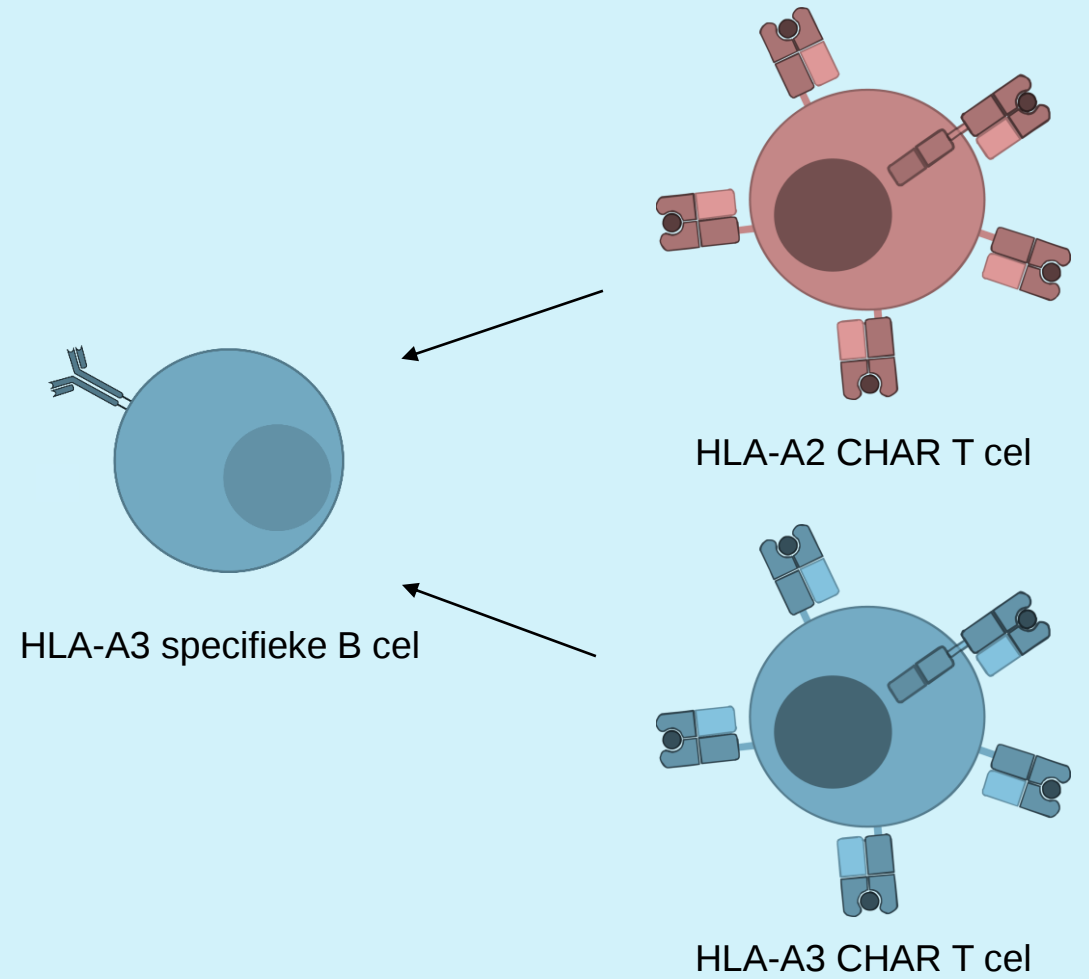
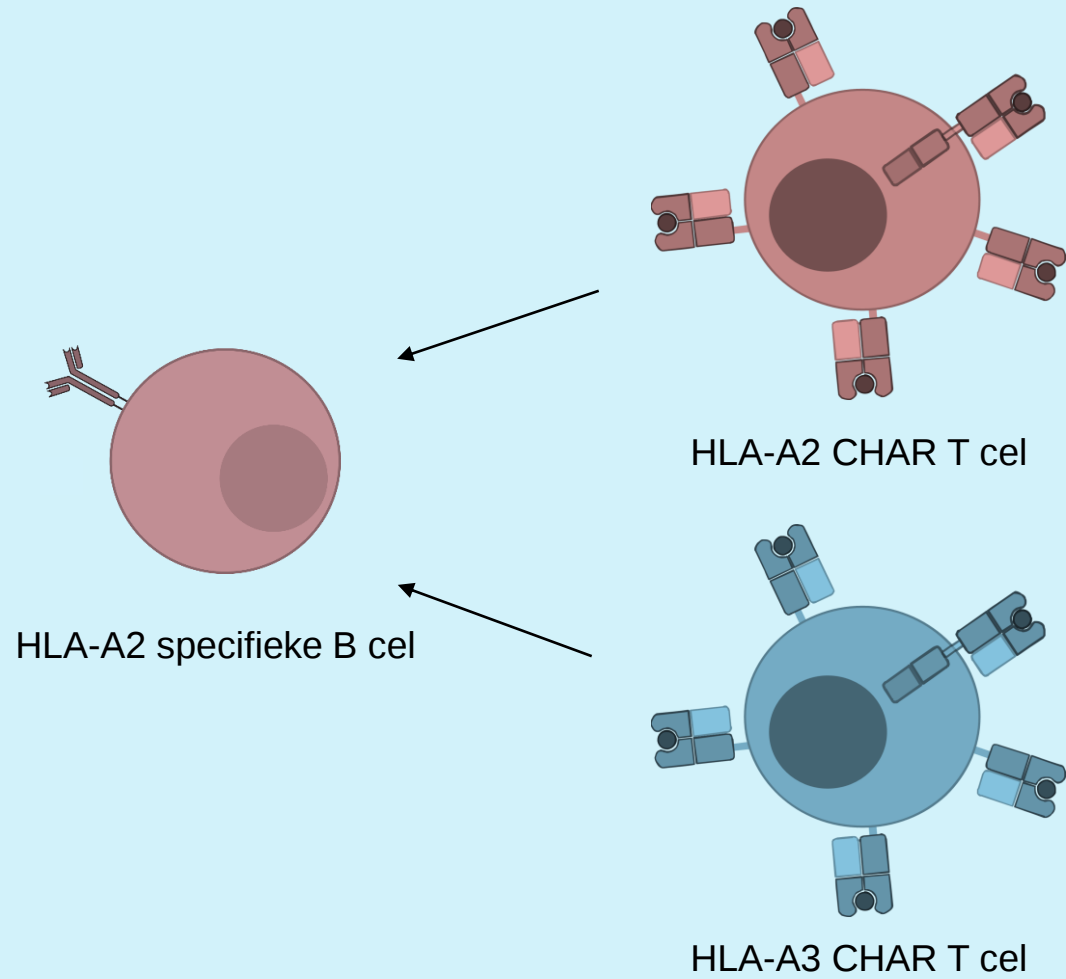


HLA-A2 CHAR T cel

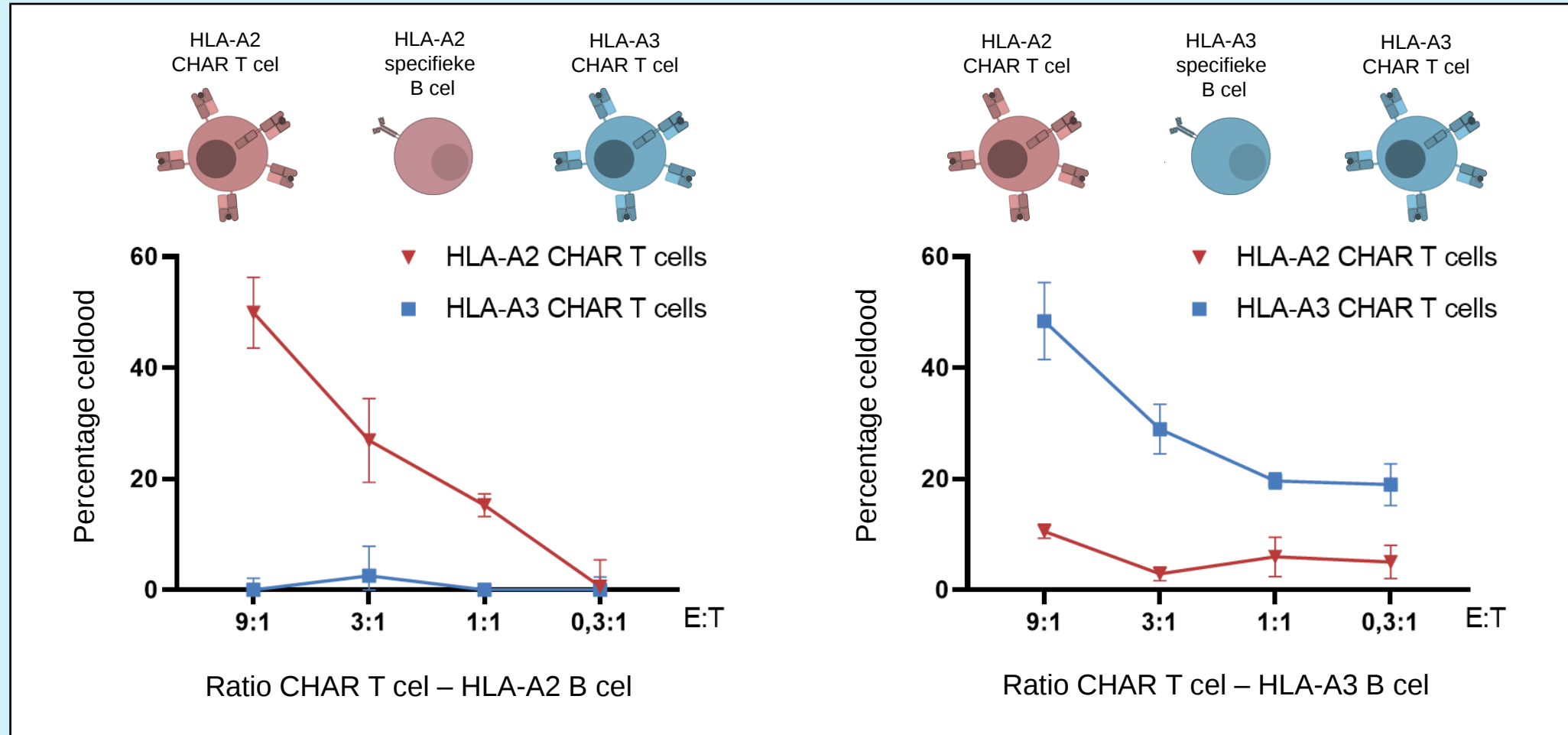


HLA-A3 CHAR T cel

EXPERIMENT



CHAR T CELLS KUNNEN ZEER SPECIFIEK HUN TARGET CEL ELIMINEREN



GEPUBLICEERD WERK

Chimeric HLA antibody receptor T cells to target HLA-specific B cells in solid organ transplantation

Ilse Gille^{1,2}  | Renate S. Hagedoorn² | Ellen M. W. van der Meer-Prins¹
Mirjam H. M. Heemskerk²  | Sebastiaan Heidt¹ 

HLA 2023; 102: 436-448

Chimeric HLA antibody receptor T cells for targeted therapy of antibody-mediated rejection in transplantation

Sergi Betriu¹  | Jordi Rovira^{2,3}  | Carolit Arana^{2,4} |
Ainhoa García-Busquets² | Marina Matilla-Martinez²  |
Maria J. Ramirez-Bajo^{2,3}  | Elisenda Bañon-Maneus^{2,3} |
Marta Lazo-Rodriguez² | Ariadna Bartoló-Ibars¹ | Frans H. J. Claas⁵ |
Arend Mulder⁵ | Sebastiaan Heidt⁵  | Manel Juan¹ | Beatriu Bayés-Genís^{2,4}
Josep M. Campistol^{2,4} | Eduard Palou¹ | Fritz Diekmann^{2,3,4}

HLA 2023; 102: 449-463



SAMENVATTEND

- Weefselgroepen (HLA) zijn **extreem divers** en spelen een belangrijke rol in de afweer
- HLA immunisatie is vorming van **antistoffen** tegen lichaamsvreemd HLA
- Immunisatie tegen HLA kan **afstoting** veroorzaken en een **kleinere kans** op een orgaan aanbod
- Prioriteitsprogramma's werken goed, maar **niet alle patiënten** worden geholpen
- Desensibilisatie behandelingen zijn **niet-specifiek**
- Ontwikkeling van **innovatieve celtherapie** om HLA immunisatie te behandelen is gaande

DANK VOOR UW AANDACHT!



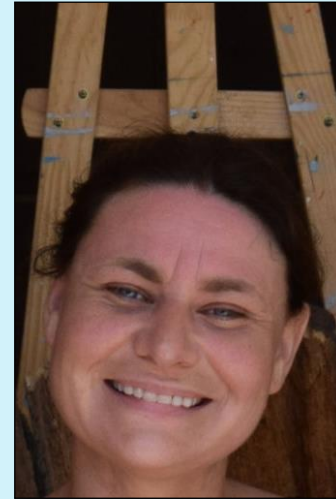
Mirjam Heemskerk



Ilse Gille



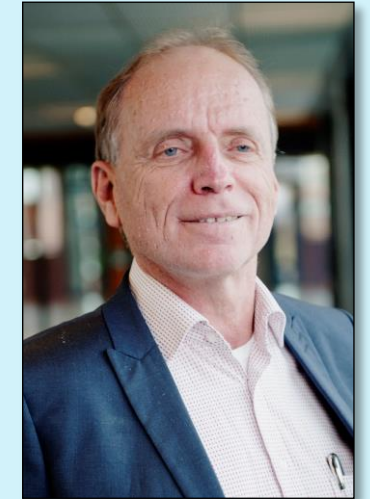
Hannah Schenk



Renate Hagedoorn



Ellen vd Meer-Prins



Tony de Ronde

DANK!!

Wetenschapsdag 2024



Je hebt zojuist een presentatie van de Nierpatiënten Vereniging Nederland bekeken of bijgewoond.

Hiermee willen we niet alleen onze leden, maar alle nierpatiënten informeren over nierziekten en het leven ermee. Ben je geen lid, maar sta je achter het werk van de NVN? Steun ons dan met een gift. Zodat we mooie webinars/themadagen kunnen blijven maken. Wij zijn blij met elke bijdrage! Scan hiervoor deze QR-code.

