

Nieuwsbrief mei 2015

Beste lezers,

Twee nieuws gegevens hebben de voorbije maanden beheerst.

Vooreerst is er het vertrek van mij uit UZ Leuven. Men kon in Knack op 15 mei 2015 en nadien in verschillende kranten lezen: "UZ Leuven beëindigt samenwerking met topdokter Stefaan Van Gool". Ik had nooit gedacht dat het vertrek van SVG zo'n nieuws waarde kon betekenen. Maar er volgden een heel grote hoeveelheid reacties. Vele reacties waren voor mij als arts, persoon, mens eigenlijk positief, en ik wil iedereen danken die hiertoe actief heeft bijgedragen. De dag van vandaag is het immers niet meer evident om de moeite te doen om je nek uit te steken en iemand openlijk te steunen. Wat is er gebeurd? Er zijn incompatibiliteiten ontstaan tussen mijzelf en sommigen in UZ Leuven die evenwel leidinggevende posities innemen. Zoals eveneens te lezen, mag ik verder geen enkele duiding of verklaring hierbij geven. Ik ben wel nog verbonden aan Leuven voor de uitwerking van de lopende projecten. Ik heb heel het beslissingsgebeuren zeer zorgvuldig gedocumenteerd om op zijn minst voor mezelf klaarheid te houden zonder dat deze vervaagt in de geschiedenis.

Uiteraard heb niet ik "top" en "wereldautoriteit" verloren. Voor LCH Belgium zal ik dan ook blijven alle kennis en kunde ter beschikking stellen opdat elke patiënt het antwoord bekomt waarop hij of zij nood en recht heeft. In elk geval geef ik hierbij mijn email adres: vangoolstefaan@gmail.com. Hoe de meer formele samenwerking met het Joris Henderickx LCH Onderzoeksfonds zal geregeld worden is afhankelijk van de werkplek waar ik heen zal gaan. Op de dag van vandaag zijn meerdere scenario's open, maar zijn er nog geen beslissingen genomen. Eens deze genomen zijn, zullen er terug besprekingen met het bestuur van LCH Belgium plaats vinden. Tot zover het eerste nieuws gegeven. Verder bericht volgt via de website van LCH Belgium.

Het tweede nieuws gegeven is eigenlijk veel belangrijker voor de wereld van LCH. Immers, het mechanisme van het ontstaan van LCH is ontdekt, we begrijpen waarom het ziektebeeld zo verschillend kan zijn van patiënt tot patiënt, en we hebben meteen een diermodel om nu verdere studies uit te voeren. Geef toe, dat is troef op tafel, en ik zal dan ook in deze bijdrage vooral het artikel uitleggen dat ruim werd besproken tijdens de 30^{ste} jaarlijkse bijeenkomst van de Histiocyte Society in het Eaton Chelseay hotel in Toronto in Canada, van 28 tot 30 oktober 2014. De volledige referentie van dit artikel is als volgt: Berres M-L, Lim KPH, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, Idoyaga J, Ruzo A, Lupo PJ, Hicks MJ, Shih A, Simko SJ, Abhyankar H, Chakraborty R, Leboeuf M, Beltrao M, Lira SA, Heym KM, Clausen BE, Bigley V, Collin M, Manz MG, McClain K, Merad M, Allen CE. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J Exp Med 2014;11(4):669-683. Marie-Luise Berres is eerste auteur. Zij heeft dit onderzoek uitgevoerd in het labo van Carl Allen en Kenneth McClain in het Texas Children's Cancer Center, Texas Children's Hospital, Houston, TX 77030, US. Sinds augustus 2014 is zij terug in Duitsland, en werkt nu als staf op de dienst interne geneeskunde in de universiteit van Aachen.

Laat ons nogmaals kort een en ander herhalen. LCH, of Langerhans Cel Histiocytose heeft reeds meerdere namen gekend: ziekte van Letterer-Siwe, ziekte van Hand-Schüller-Christian, eosinofiel granuloma, histiocytose-X om er maar enkele te noemen. Kenmerkend voor deze ziekte waren 1/ de verschijning van cellen met bepaalde kenmerken op microscopisch onderzoek, en 2/ de grote verscheidenheid in presentatie en prognose. Gezien deze verscheidenheid in presentatie maar vooral ook in prognose moesten de artsen aan de slag om behandelingen te ontwikkelen opdat de patiënten met goede prognose niet te veel werden behandeld, en patiënten met een slechte prognose toch voldoende werden behandeld. Dat is de reden waarom patiënten werden ingedeeld in verschillende risico groepen. Deze zijn ook wel wat gewisseld in de loop der jaren, doch sinds recent is de indeling van kracht, zoals uitgetekend in figuur 1. De gekleurde zone is de zone waar therapieprotocollen gewenst zijn, omdat de prognose voor wat betreft overleving of voor wat betreft risico voor herval te groot is. Met hulp van LCH Belgium is het LCH-IV protocol in België geïmplementeerd, en beschikbaar voor elke patiënt.

De cellen die de ziekte veroorzaken heeft men pas in de jaren 70 kunnen definiëren: het zijn cellen die Birbeck granules in zich hebben, net zoals de Langerhans cellen in de huid. Die Birbeck granules vormen eigenlijk een restfractie van wat Langerhans cellen in de huid allemaal in zich opnemen via hun oppervlakte kenmerk Langerin (ook genaamd CD207). Dat is de reden waarom de naam Histiocytosis-X veranderde in Langerhans Cel Histiocytose of LCH. De ziekte zou veroorzaakt zijn door Langerin exprimerende Langerhans cellen. Die Langerhans cellen behoren tot de categorie van dendritische cellen. Dit zijn een type van witte bloedcellen die overal in het lichaam aanwezig zijn, en twee doelen hebben: alle vreemd materiaal in het lichaam opnemen, en in geval van gevaar het

specifiek immuunsysteem aanschakelen. De dendritische cellen zijn dus cruciaal in het lichaam, want zij beslissen of we reageren tegen iets met ons afweersysteem of niet. Met het afweersysteem reageren we tegen virussen, bacteriën, parasieten en schimmels. Ons afweersysteem onderdrukt in zekere mate de vorming van kanker. Soms willen we dat ons afweersysteem niet te veel reageert, als we bijvoorbeeld een orgaan getransplanteerd krijgen. Soms reageert ons afweersysteem te veel, en dan ontstaat er bijvoorbeeld schildklierpathologie, reuma, suikerziekte type 1, enz. De dendritische cel speelt dus een enorme rol in gezondheid en ziekte. Voor de ontdekking van deze cel bekwam professor Ralph Steinman (Figuur 2) van Rockefeller University in New York de Nobelprijs geneeskunde in 2011.

Meer recent onderzoek heeft aangetoond dat Langerin eigenlijk niet enkel aanwezig is op de huid Langerhans cellen, maar eveneens ook al op voorloper witte bloedcellen. Daarboven kwam nog dat de Langerhans cellen in de huid eigenlijk een beetje een eigen leven leiden en zichzelf onafhankelijk wat in stand houden. Dus de veronderstelling van de Langerhans cel uit de huid als oorzaak van LCH komt definitief in het gedrang. Waarschijnlijk is de naam Langerhans Cel Histiocytose dus eigenlijk nog steeds een foutieve naam om de ziekte te omschrijven !

Marie-Luise Berres (figuur 3) heeft in de voorbije jaren ontdekt dat er een specifieke genetische abnormaliteit is in de LCH cellen, met name een BRAF-V600E mutatie. We hebben reeds verteld dat de dendritische cellen een type van uitgerijpte witte bloedcellen zijn. Vandaar dat de onderzoekers ook in de circulerende witte bloedcellen en zelfs in het beenmerg zijn gaan zoeken naar de BRAF-V600E mutatie bij de patiënten. De mutatie kon bij sommige patiënten ook in het bloed en in het beenmerg teruggevonden worden. Naarmate LCH een ergere prognose had, was de mutatie aanwezig reeds in jongere voorloper witte bloedcellen. De mutatie werd ook gevonden bij variërende histiocytair ziekten zoals juveniel xanthogranuloma (JXG) en Erdheim-Chester disease (ECD). Tenslotte moest dan nog aangetoond worden dat de mutatie de drijvende kracht achter het ontstaan van de ziekte is. Daarvoor werden specifieke muismodellen ontwikkeld – immers zo iets kan je slechts (helaas) bij proefdieren aantonen. Men heeft de mutatie gekoppeld aan de expressie van Langerin, die bij muizen slechts tot expressie komt in de verre uitrijping naar dendritische cellen, of gekoppeld aan de expressie van CD11c, die tot expressie komt van zodra de voorloper cel begint te ontwikkelen naar dendritische cellen. In het eerste geval vertoonde de muis een beperkte vorm van LCH met enkele lesies in lever en longen, in het tweede geval vertoonde de muis een ernstige vorm van algemeen verspreide LCH in huid, lever, milt, long, klieren en beenmerg. In deze letsels waren andere immuun cellen mee aangetrokken en waren kenmerken van een cytokine storm eveneens aanwezig. Tenslotte vond men ook processen van verlittekening ten gevolge van chronische ontsteking. In ander werk werd verder aangetoond dat een bepaalde signaal transductie, met name ERK, door deze mutatie overactief werd in LCH cellen.

De resultaten van deze dierproeven tonen aan dat de oorzaak van LCH ligt in een mutatie van BRAF-V600E ergens in een vroege of latere voorloper van de dendritische cel. En zo kan het plaatje volledig uitgetekend worden in figuur 4. Aan de boven kant en linker kant van de figuur is een normale immuunreactie afgebeeld. Een onrijpe dendritische cel (kleine ster met D) ontstaat uit voorloper cellen in het beenmerg (bovenaan de figuur van rechts naar links). De onrijpe dendritische cel gaat naar een schadelijk agens (groen kruisje), neemt dat agens op, en gaat naar de lymfeklieren (paarse elips). Daar is de dendritische cel rijp geworden (grotere ster met letter D en het groen kruisje aan de oppervlakte), om het antigeen aan te bieden aan de immuuncellen (T cellen: het witte elipsje met letter T en het groene bolletje). De mature dendritische cel zendt allerlei stimulatie signalen (groene pijlen) zodat de T cel geactiveerd geraakt, zich vermenigvuldigt, en uiteindelijk gaat naar de plaats waar het schadelijk agens zich bevindt. Bij LCH is ergens in vroege of latere voorloper cellen of dendritische cellen een mutatie ontstaan. De cellen worden abnormaal in functioneren en worden LCH cellen. T cellen worden abnormaal gestimuleerd in de cytokine storm, gaan zich vermenigvuldigen en gaan abnormaal de LCH cellen stimuleren, die op hun beurt zich ook foutief gaan vermenigvuldigen. Andere cellen worden eveneens aangetrokken naar dit ongecontroleerd ziekteproces. Hoe vroeger de mutatie zich instelt in de ontwikkeling van beenmerg stamcellen naar dendritische cellen, hoe uitgebreider en meer veralgemeend het ziekteproces wordt (figuur 5).

Het belang van de wetenschappelijke bijdrage van Marie-Luise Berres en het lab van Kenneth McClain en Carl Allen is niet te onderschatten. Vooreerst leren we het ziekte proces goed begrijpen, en krijgen we een verklaring voor de grote verscheidenheid aan klinische presentaties. We leren bovendien mogelijks ook nieuwe methoden om het verloop van de ziekte bij patiënten te volgen, door opsporen van de mutaties in bloed en beenmerg over verloop van tijd tijdens de behandeling. Dergelijke testen moeten natuurlijk nog prospectief gevalideerd worden. De ontwikkelde muismodellen laten toe om specifieke details van het ziekteproces verder in kaart te brengen en te begrijpen. De diermodellen zullen vervolgens toelaten om specifieke therapie strategieën preklinisch uit te testen.

We leren ook het antwoord op de vraag of LCH nu kanker is of niet. Het antwoord is: ja en nee. Er is wel degelijk een abnormale cel vermenigvuldiging omwille van een genetische afwijking zodat een monoclonale populatie ontstaat. De ziekte kan zich wel degelijk verspreiden in het lichaam en tot een slechte prognose aanleiding geven. De ziekte is wel degelijk met chemotherapie te behandelen in ernstige gevallen. Maar het immuunsysteem speelt zeker mee een rol en modulatie van ontsteking via cortisone preparaten moet mee in de therapie opgenomen worden.

Bovendien kan het immuun-gemedieerd ziekte proces spontaan uitdoven na een verstoring van de vicieuze cirkels van de ontstekings reactie, bijvoorbeeld door een biopsie. De cellen met de mutatie kunnen verdwijnen op zijn minst tot onder de detectie grens – waarschijnlijk volledig.

We leren ook dat de twee grote ziekte categorieën die we bestuderen in de Histiocyte Society, met name LCH en HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis) gemeenschappelijke noemers hebben, wat in de laatste dia van het congres aan bod is gekomen (figuur 6). De eerste categorie zijn de, laat ons ze zo noemen: “LCH ziekten” (figuur 6 links), waaronder ondermeer LCH, JXG en ECD. Een genetische afwijking geeft aanleiding tot een verstoring van een signaal transductie weg in de zieke cellen, en een abnormale ontstekingsreactie volgt hierop. De twee categorie is HLH (figuur 6 rechts), met erfelijke HLH, niet erfelijke macrofagen activeringssyndroom (MAS) en bepaalde vormen van erfelijke immuundeficiënties (ID). Ook hier zijn er genetische afwijkingen beschreven, en ook hier ontstaat er een abnormale ontstekingsreactie er bovenop. De ontrafeling van beide ziekte categorieën binnen de Histiocyte Society door multidisciplinaire teams is volop bezig, en de toekomst zal zich kunnen richten op de ontwikkeling van nieuwe therapieën volgend op het verwerven van de nieuwe inzichten in de ziekte mechanismen. Op die manier komt er meer hoop voor die patiënten die vandaag nog kampen met een ziekteproces dat een slechte prognose in zich houdt. Er wordt hard gewerkt in de Histiocyte Society !

Figuur 1

Klinisch beeld

Indeling patiënten groepen

		huid	Lymfe klier	Bot
1 systeem	1 plaats	X	X	X
	> 1 plaatsen	X	X	X
> 1 systemen	Lage risico			
	Hoge risico = beenmerg, lever, milt			
Hersenen	Tumoraal	Neurodegeneratie		
Long				
Schildklier				

Figuur 2



Stefaan Van Gool (links) bij Nobelprijs winnaar Professor Ralph Steinman (rechts) in zijn bureel in New York.

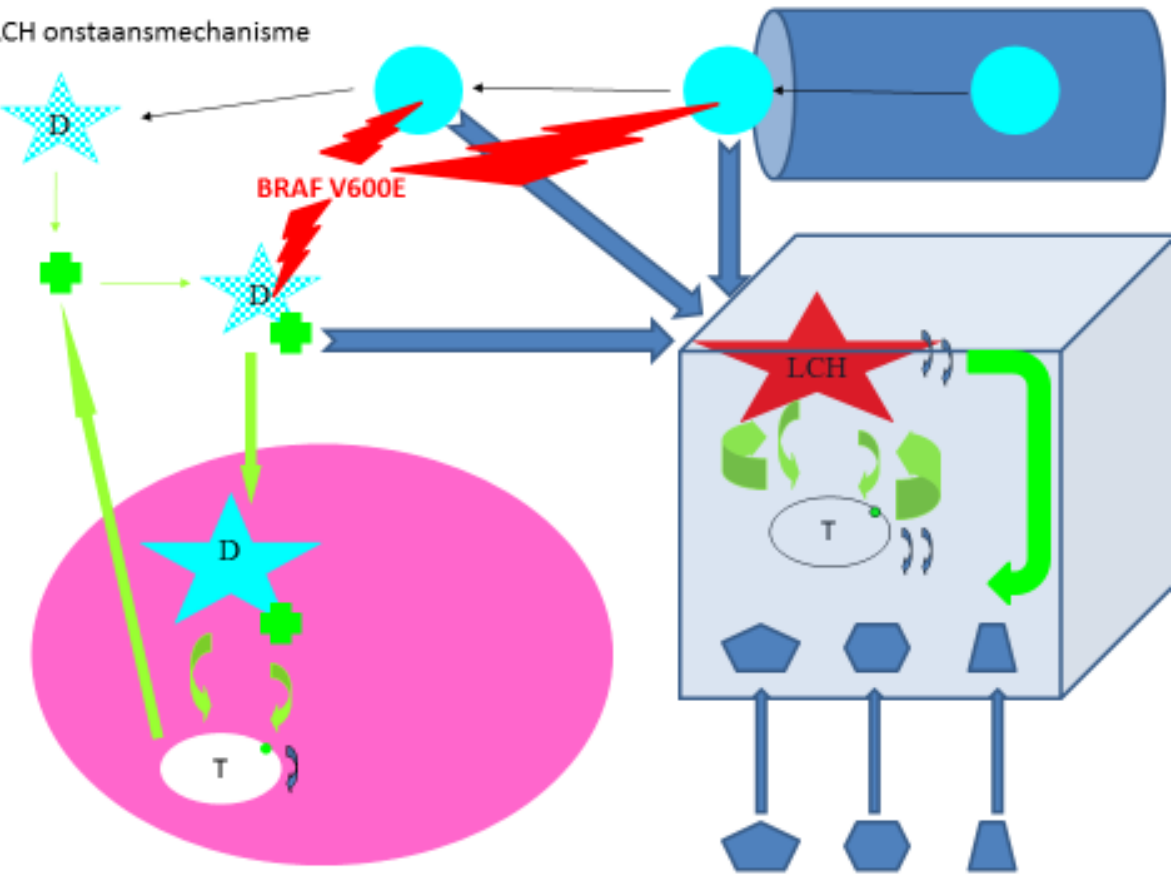
Figuur 3



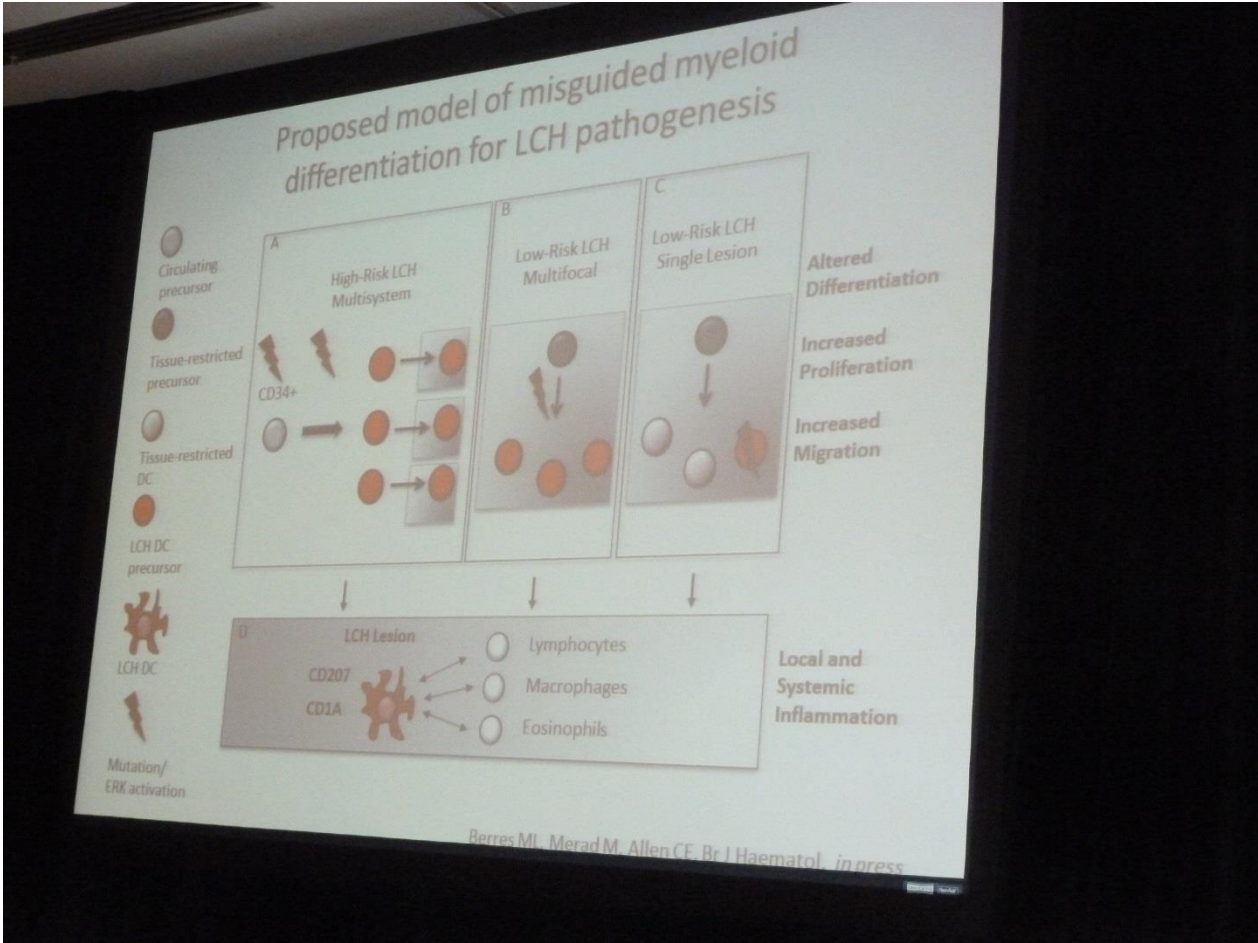
Marie-Luise Berres

Figuur 4

LCH onstaansmechanisme



Figuur 5



Figuur 6

