



Het belang van de thymus in de ontwikkeling en behandeling van myasthenia gravis

Auteur: Professor Pilar Martinez, MUMC+

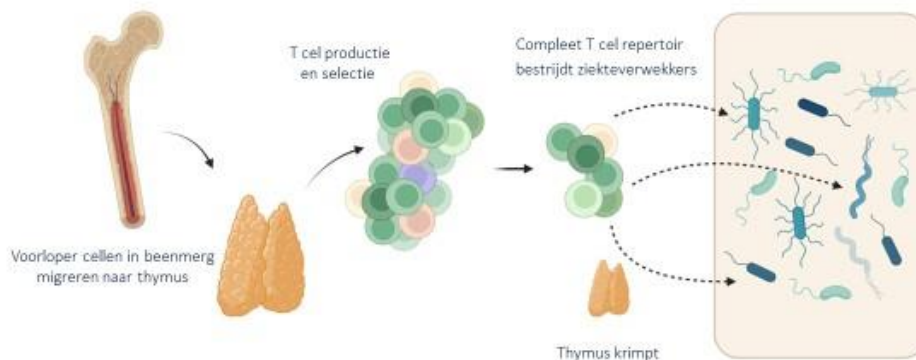
Professor Pilar Martinez van het MUMC+ sprak bij de eerste hybride conferentie myasthenieën in Leiden over het belang van de thymus in de ontwikkeling en behandeling van myasthenia gravis.



De thymus en het immuunsysteem

De thymus is een tweelobbig orgaan dat tussen het hart en het borstbeen ligt. De functie van het orgaan is om immuuncellen te ontwikkelen, de zogenoemde T-cellen.

Thymus (T) cellen ondergaan training om volwassen functies te krijgen

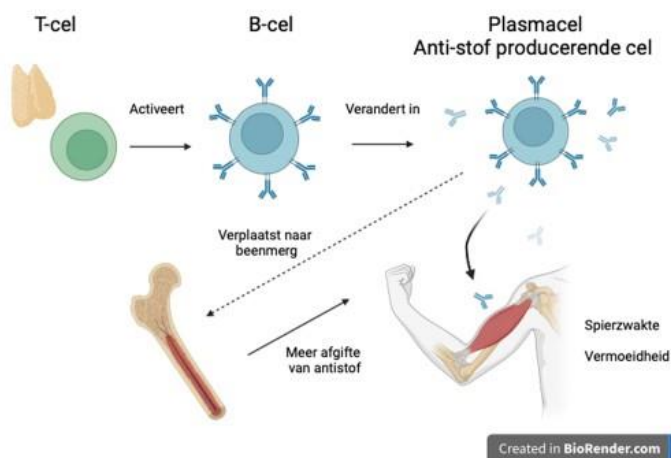


Voorloper-immuuncellen migreren van het beenmerg naar de thymus voor rijping (in het eerste levensjaar). Er worden dan oneindig veel T-cellen geproduceerd. De cellen die mogelijk lichaamseigen stoffen herkennen worden afgebroken en de overgebleven cellen worden getraind om niet-eigen stoffen te herkennen en aan te vallen. En er worden geheugencellen aangemaakt.

Dit gebeurt allemaal op jonge leeftijd. Bij puberteit is het T-cel-repertoire compleet en het afweersysteem helemaal ontwikkeld. Naarmate je ouder wordt, krimpt je thymus maar het afweersysteem blijft overeind. Verwijderen van de thymus (thymectomie) op volwassen leeftijd geeft daarom geen verlaagd immuunsysteem.

De T-cellen kunnen ook B-cellen activeren en die kunnen veranderen in plasmacellen, die antistoffen kunnen afgeven. Een antistof is een eiwit dat heel specifiek bindt aan een ander stofje in het lichaam. In het geval van MG is dit de aanhechting van de zenuw op de spier. Hierdoor wordt de spier niet meer aangestuurd en kun je zwakte en vermoeidheid ervaren. (zie plaatje volgende pagina)

Welke immuuncellen zijn betrokken bij MG?

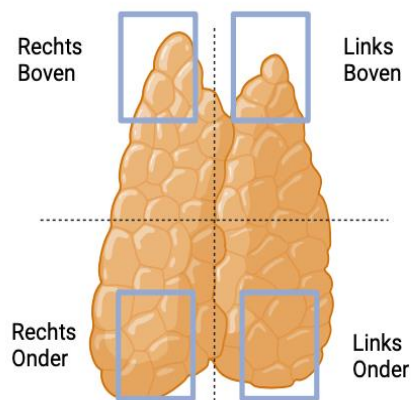


Thymusweefsel: van operatietafel naar het lab

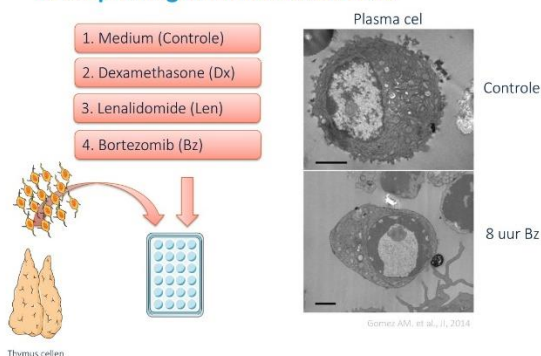
In het MUMC wordt onderzoek gedaan aan het thymusweefsel dat vrijkomt bij de thymusoperatie. We krijgen op ons lab jaarlijks weefsel van zo'n zestig thymussen die in Maastricht zijn verwijderd. Het grootste deel daarvan is afkomstig van mensen met myasthenie. We krijgen een stukje van een paar vierkante centimeter van de boven- en de onderkant van elk van de lobben van de thymus en soms een stukje van de tumor.

We versnijden het weefsel om de verteerezymen, die het weefsel uiteen laten vallen, wat te helpen. Dan ontstaat er na zo'n anderhalf uur een mooi egaal mengsel van cellen. Daaruit willen we de thymuscellen isoleren. In de centrifuge zakken alle zware deeltjes naar de bodem en dan kunnen we de rode bloedcellen erboven weghalen.

Met een handig apparaatje kunnen we het aantal thymuscellen tellen en ten slotte vriezen we het overgebleven monster langzaam in op -80 graden Celsius om het te kunnen bewaren voor verder onderzoek.



3. Toepassingen in het onderzoek

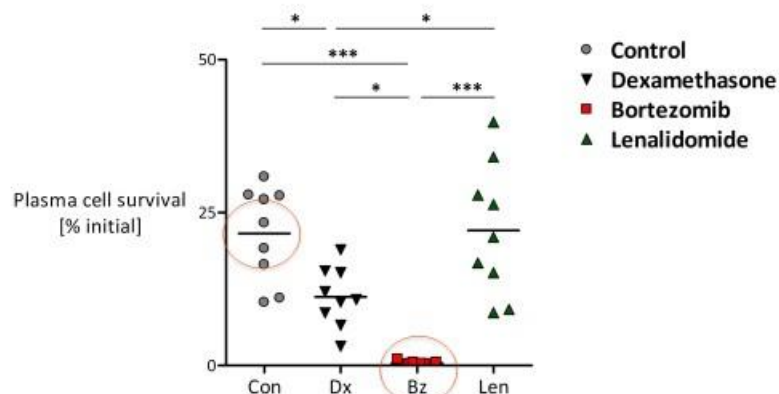


We verwachten in het weefsel van MG-patiënten B-cellen aan te treffen en de antistof producerende cellen met als aangrijpingspunt de aanhechting van de zenuw op de spier. Maar hoeveel dat er zullen zijn, is moeilijk te voorspellen. We willen gaan onderzoeken of we dat met MRI vooraf kunnen inschatten.

Omdat de plasmacellen de boosdoeners zijn in MG wordt hier veel onderzoek naar gedaan om dit als aangrijpingspunt voor behandelingen te nemen.

In onderstaand figuur zie je plasmacel, verkregen uit onze collectie van ingevroren thymusweefsel, die wordt behandeld met vier verschillende behandelingen. Drie van de vier zijn medicatie en de vierde bevat niets. De medicijnen die worden onderzocht zijn dexamethason, lenalidomide en bortezomib.

Bortezomib remt de groei van antistof producerende cellen in een thymus kweek



17

Het plaatje laat zien dat in de celkweek, waarbij het medicijn Bortezomib was toegediend, het aantal antistof producerende cellen heel sterk afgenomen was. Dat gaf dus de hoop dat het medicijn bij MG zou kunnen worden gebruikt. In dierproeven bleek het inderdaad succesvol, maar bij mensen gaf het veel bijwerkingen.

Klinisch onderzoek

Wanneer een medicijn in het lab lijkt te werken, kan het heel goed zijn dat patiënten er heel verschillend op reageren. We willen dit graag nader onderzoeken en daarom willen we dit onderzoek voortzetten. In het lab willen we medicijnen met elkaar vergelijken om te zien welk middel het beste werkt, met de minste bijwerkingen. We willen hierbij naast de huidige thymuscellen ook beenmergcellen betrekken, omdat we denken dat deze betrokken zijn bij stimulatie van B-cellen.

Daarnaast willen we kijken of we met behulp van MRI chirurgen en artsen kunnen trainen om in de thymus plasmacelrijke stukken te herkennen, zodat we beter kunnen beslissen of een thymectomie nodig is. Onnodig opereren willen we hiermee voorkomen.

We gaan het onderzoek uitvoeren bij mensen die een thymectomie zullen ondergaan. Vooraf wordt er een MRI-scan gemaakt en wordt er bloed afgenomen. Daarna wordt de thymectomie uitgevoerd en bij sommige mensen wordt tijdens die operatie, als ze daar toestemming voor geven uiteraard, ook beenmerg afgenomen. De thymus-, bloed- en beenmergcellen zullen in het lab worden behandeld met de beschikbare medicijnen om te zien of we kunnen uitmaken welk medicijn het beste werkt.

In de anderhalf jaar na de operatie nemen we elk half jaar bloed af en vragen we de patiënt om een vragenlijst in te vullen over de ernst van de symptomen. Uiteindelijk kunnen we de ernst van de symptomen koppelen aan de af- of toename van cellen in de voorgenoemde weefsels om de voorspelling over de effectiviteit van het medicijn te

maken. Dit zal in de toekomst ervoor zorgen dat de insteltijd voor medicatie verlaagd wordt en de kwaliteit van leven verbeterd wordt.



*Johan en Jovanka bedanken Pilar voor haar bijdrage.
(Foto hybride conferentie: Betty Prins)*