

Prof.dr. S.H. van der Burg

Op zoek naar een eenarmige immunoloog



Universiteit Leiden

Op zoek naar een eenarmige immunoloog

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. S.H. van der Burg

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
Immunotherapie van Solide Tumoren, in het bijzonder Immunomonitoring
aan de Universiteit Leiden
op maandag 9 mei 2011.



Universiteit Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, geachte aanwezigen,

Welkom bij deze openbare les met de titel: “Op zoek naar een eenarmige immunoloog”. Een eenarmige immunoloog? Dat is toch niet handig denken de onderzoekers onder u. Anderen zullen zich afvragen wat is een immunoloog? Of, wat heeft immunologie met kanker te maken. Ik neem u mee in de wonderlijke wereld die de mijne is.

Kanker

Kanker is een verzamelwoord voor meer dan 100 verschillende typen van kwaadaardig uitgegroeide cellen in ons lichaam. Bij ongeveer 20% van alle kankers weten we dat deze door een infectie met een virus wordt veroorzaakt. Huidig onderzoek laat zien dat dit percentage zal stijgen. De behandeling van kanker rust al meer dan 50 jaar op de drie pijlers Chirurgie, Radiotherapie en Chemotherapie.

Radiotherapie is het bestrijden van kanker met behulp van straling. Patiënten worden bestraald met röntgenstraling of er wordt radioactief materiaal in het lichaam aangebracht. Röntgenstraling werd in 1895 ontdekt en 6 jaar later beschreef men hoe patiënten met kanker van de huid en lip genazen door radiotherapie.¹

Chemotherapie - de behandeling van kanker door chemische stoffen - stamt uit de tweede wereldoorlog. De Duitsers bombardeerden een Amerikaans schip dat mosterdgas aan boord had. Mensen die met het gas in aanraking kwamen vertoonden een flinke daling in het aantal witte bloedcellen. Men bedacht dat op die manier bloedkanker kon worden behandeld. In 1946 werd uit mosterdgas het allereerste chemotherapeuticum ontwikkeld. Het effect bleek in een studie van 160 patiënten maar van korte duur te zijn.²

Sindsdien is de behandeling van kanker door chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en combinaties hiervan standaard geworden in de dagelijkse praktijk. Behandelingen waarbij men zijn best doet om het kwaadaardige weefsel weg te krijgen, maar waarbij ook het normale weefsel wordt beschadigd. Succes is

vaak tijdelijk, veelal omdat het gezwel maar niet de oorzaak wordt bestreden, maar ook omdat één soort tumor op verschillende wijzen kan ontstaan waardoor een behandelingswijze bij de ene patiënt goed aanslaat maar bij een ander weer niet.

Wat is nu de rol van het afweersysteem?

Het afweersysteem in het lichaam is er voornamelijk om ons tegen ziekteverwekkers te beschermen opdat wij in staat zijn om ons nageslacht veilig te stellen. Nu we als mens ouder worden blijkt dat het afweersysteem ook beschermd tegen kanker.

Het afweersysteem - of immuunsysteem - is een volledig geïntegreerd beveiligingsleger binnen ons lichaam. De cellen van ons lichaam bevatten afweersysteemcellen die een ziekteverwekker opmerken als ze de cellen van ons lichaam binnen willen dringen. De cel zal zich proberen te verdedigen en zendt noodsignalen uit naar het afweersysteem. Deze signalen lokken crisisanalisten - ook wel antigeen presenterende cellen genoemd - die de situatie ter plekke beoordelen. Zij doen dat door stukjes van de ziekteverwekker op te eten en de in het oorlogsgebied afgegeven boodschappen te analyseren. Hierna volgt hun advies aan de rest van het afweersysteem. Zij kunnen adviseren om de afweerreactie plaatselijk te verminderen maar kunnen ook besluiten om snel naar de kazernes - u kent ze als lymfeklieren - te gaan om de hulp van B- en T-cellen zeg maar de keurtroepen in te roepen.

In het geval van bijvoorbeeld een virusinfectie wil het virus uw lichaamscellen binnendringen en omvormen tot virusfabriekjes. De crisisanalist zal dan de B- en T-cellen, die de vijand kunnen onderscheiden van de rest van ons lichaam, stimuleren om zichzelf velen keren te vermenigvuldigen. Nu is er een brigade die volledig gespecialiseerd is in de vernietiging van één vijand. De B-cellen vormen zich daarna om tot uiterst effectieve wapenfabriekjes die als taak hebben om dagelijks enorme hoeveelheden kruisraketten te produceren die virussen buiten onze cellen kunnen binden en zodoende te voorkomen dat zij uw lichaamscellen binnendringen. De T-cellen hebben zich

gespecialiseerd in het opruimen van de cellen in ons lichaam waarin het virus zich in heeft verstopt. Sommige functioneren als moordcommando's en vernietigen de virusfabrieken. Andere functioneren als hulpjes, zij zorgen voor een optimaal werkmilieu voor de moordcommando's. Nog een andere groep van T-cellen functioneert als controleurs, zij zijn in staat om door middel van remstoffen de afweerreacties te temperen.

Als alles gaat zoals het moet gaan is de vijand binnen 1-2 weken onder controle en/of vernietigd. U bent weer beter. De keurtroepen verdwijnen weer in de kazernes, een groot aantal mag met pensioen en een groepje blijft over om super snel in actie te komen mocht het virus opnieuw willen toeslaan. Het mooie van dit systeem is dat er zoals het in het leger heet, nauwelijks bijkomstige schade is. De reactie was uiterst nauwkeurig op de vijand gericht, de gezonde delen in het lichaam werden niet aangevallen.

4

Zo dit was de reclamefolder maar hoe goed is dit immuunsysteem in de praktijk? Eigenlijk best goed, maar vooral als de ziekteverwekker zelf geen maatregelen neemt om te ontsnappen aan ons afweersysteem. Virussen en bacteriën hebben zich soms weten aan te passen aan de mens en zijn verdedigingssysteem. Een aantal ziekteverwekkers tracht te ontsnappen aan het immuunsysteem door hun buitenkant te veranderen. Ze laten zegmaar een snor staan of nemen een ander kapsel waardoor ze niet of minder goed door de keurtroepen herkend worden. Andere ziekteverwekkers trekken een hele trukendoos open om te voorkomen dat de door hun binnengedrongen cel noodsignalen afgeeft; dat de geïnfecteerde cel zich naar de keurtroepen herkenbaar maakt als besmet; en/of door chemische stoffen te maken die de remstoffen van het afweersysteem imiteren. In alle gevallen is de uitkomst hetzelfde, het stelt de indringer in staat om tijdelijk aan het afweersysteem te ontsnappen.

Nu hebt u een klein beetje het idee hoe ons immuunsysteem werkt. U weet wellicht nu ook wat een immunoloog is, namelijk iemand die het immuunsysteem bestudeert.

De rol van het afweersysteem bij kanker

Al meer dan 100 jaar geleden werd beweerd dat het immuunsysteem een rol speelt in het onder controle houden van kankercellen.³ Echter pas aan het einde van de vorige eeuw werden hiervoor overtuigende dierexperimentele gegevens aangeleverd dat de T-cellen een rol spelen.⁴ Ook in de mens zijn we in staat gebleken om deze rol van T-cellen te bevestigen. Patiënten die een orgaantransplantatie ondergaan krijgen ter voorkoming van afstoting - het orgaan wordt als indringer gezien - medicijnen die T-cellen onderdrukken. Deze groep van patiënten ontwikkelen vaker een tumor dan hun leeftijdsgenoten. Daarnaast zijn er meer dan 40 miljoen mensen geïnfecteerd met het HIV-virus, de veroorzaker van AIDS. Het HIV-virus infecteert en vernietigt CD4-positieve T-cellen, de hulpjes van de keurtroepen. Ook in deze groep treft men bepaalde soorten tumoren vaker aan.⁵

Ik heb u daarnet de werking van het afweersysteem aan de hand van een virusinfectie geschetst. De afweer tegen kanker is in essentie niet anders. Diermodellen wijzen erop dat ook bij kanker een succesvolle aanval van het afweersysteem berust op grote aantallen CD4 T-helper cellen, op CD8 T-cellen, en op in ieder geval twee belangrijke door deze typen T-cellen geproduceerde chemische stoffen, namelijk interleukine 2, een groeistof voor de T-cellen, en het interferon- γ . Daarnaast halen kankercellen dezelfde trucs als virussen uit om te ontsnappen aan het afweersysteem. Verder kunt u de interactie tussen afweersysteem en tumor voorstellen als een zeer democratisch proces. De eerder genoemde crisisanalisten komen de situatie ter plekke beoordelen. Als zij de situatie als bedreigend beoordelen zullen zij de T-cellen instrueren om snel en krachtig aan te vallen. De tumor echter zal door allerlei boodschapperstoffen af te scheiden proberen om de crisisanalisten te overtuigen dat de vorming van een tumor niet als bedreigend moet worden ervaren. De crisisanalisten kunnen dan besluiten om de keurtroepen te instrueren om niet te reageren en eventueel een al bestaande reactie van het afweersysteem te remmen. Ook kan de tumor het afweersysteem er toe brengen

om veel meer controleurs in stelling te brengen met als gevolg dat de moordcommando's en hun hulpjes hun werk niet goed kunnen doen. De uiteindelijke uitkomst ligt aan de mix van boodschappen en typen afweercellen in de tumor. De toename van het aantal tumoren in de groep mensen met een slecht werkend afweersysteem suggereert dat het afweersysteem meestal tumoren opruimt voordat u hem opmerkt. In andere gevallen is de uitkomst een fraai stukje Nederlands polderen, waarbij afhankelijk van het uiteindelijk aantal stemmen voor gedogen of vernietiging van de tumor ertoe leidt dat u eerder of later naar de dokter gaat.

Nu u weet dat het afweersysteem alleen zieke cellen vernietigt en dat dit ook geldt voor kankercellen, begrijpt u dat het misschien een goed idee is om het agressieve deel van het afweersysteem - de moordcommando's en hun hulpjes - bij mensen met kanker te versterken om zo tumoren te vernietigen. Dit noemen we immunotherapie. Is deze gedachte nieuw? Nee, eigenlijk niet.

Geef mij de kracht om koorts op te wekken, en ik kan alle ziekten genezen.

Deze uitspraak van de rond 500 voor Christus levende Griekse arts Parmenides was misschien voorbarig maar daarom niet verkeerd.

In de 17^e eeuw stelden artsen een verband vast tussen bacteriële infecties en kanker. Prostituees geïnfecteerd met de syfilis bacterie kregen minder vaak kanker en ook noteerde men dat mensen van kanker konden genezen als ze een koortsachtige syfilis infectie hadden. U begrijpt dat een bacteriële infectie tot activering van het afweersysteem leidt.

In 1868, ruim 30 jaar voor de eerste succesvolle behandeling met radiotherapie en 80 jaar voor het eerste chemotherapeutikum, verscheen een rapport over een 19-jarige vrouw met een bindweefsel tumor, ook wel sarcoma genoemd, aan de nek zo groot als een kinderhoofd. Zij werd behandeld door een brand-

wond in haar nek te maken en deze te besmetten met de bacterie *Streptococcus pyogenes*. De patiënte had enkele dagen meer dan 40 graden koorts en binnen twee weken tijd was de tumor geslonken tot het formaat van een kleine appel. Waarschijnlijk is dit de eerste gedocumenteerde vorm van immunotherapie.⁶

De chirurg Coley paste deze therapie systematisch toe. Hij gebruikte twee soorten hittegeïnactiveerde bacteriestammen voor de behandeling van verscheidene soorten kanker. Zijn grootste succes boekte hij met de behandeling van sarcoma. Van de 104 patiënten bleken er na behandeling 54 minimaal tien jaar lang geen aantoonbare ziekte meer te hebben. De behandeling werkte het beste als elke injectie leidde tot flinke koorts.^{6,7}

U vraagt zich nu misschien af, waarom is na 100 jaar de immunotherapie toch geen standaard behandeling van kanker? De antwoorden hierop zullen de leidraad vormen voor de rest van mijn betoog en zijn nauw verweven met mijn leeropdracht.

5

De kennis over kanker is bedrevend

Met deze titel kopte de Spits op 21 januari 2011 op de voorpagina. In dit geval sloeg het op jonge vrouwen die weinig kennis hebben van baarmoederhalskanker.⁸ Maar het zou zo kunnen slaan op de professionals die betrokken zijn bij de diagnose en behandeling van kanker. Zij weten wat kanker is, maar dat het afweersysteem en kanker nauw verweven zijn en een factor kan vormen in de diagnose en behandeling van kanker is toch vaak te ver gegrepen.

Kanker is geen gezellig onderwerp en wordt zelden aangesneden op feestjes. U begrijpt het al, vandaag grijp ik mijn kans. Het is tenslotte mijn feest. Een van de redenen waarom men er niet graag over spreekt zou kunnen zijn dat alles wat lekker is de kans op kanker verhoogd, dat het dan nog tientallen jaren kan duren, en dat er eigenlijk niets voorhanden is om kanker te voorkomen.

Toch is dit niet helemaal waar. In een aantal gevallen van kanker is het ontstaan te voorkomen, namelijk bij kankers waar

een virus de veroorzaker is. Een voorbeeld. In Taiwan bleek het ontstaan van leverkanker in kinderen samen te hangen met een chronische infectie met het Hepatitis B-virus. Een vaccinatieprogramma tegen dit virus zorgde voor een dramatische afname van het aantal gevallen van leverkanker bij jong volwassenen.⁹

Onderzoek naar de kennis van jonge vrouwen over baarmoederhalskanker toont aan dat het merendeel niet weet dat dit type kanker door het Humaan Papilloma Virus - afgekort HPV - wordt veroorzaakt en dat het vooral bij jonge vrouwen voorkomt. Dit is opmerkelijk, want de introductie van een landelijk vaccinatieprogramma tegen dit virus resulteerde in een flinke commotie gevoed door internetforums en kranten. Het percentage tegen HPV ingeënte vrouwen in Nederland is laag, ongeveer de helft¹⁰ en in Amerika zelfs minder dan een kwart van de doelgroep.¹¹ Waarom is dit zo laag vraagt u zich misschien af? Lang niet iedereen ziet het nut in van een vaccinatie tegen een virus waarvan men weet dat dit maar bij een klein deel van de geïnfecteerde personen tot kanker leidt. Toch zetten dezelfde jonge mensen wel braaf een brommerhelm op of dragen een autogordel om zo te voorkomen dat zij een dodelijk verkeersongeluk krijgen. Gegevens van het Centraal Bureau voor Statistiek laten zien dat de meeste verkeersdoden zich in de groep van 20 tot 30 jarigen bevinden. In 2008 stierven 129 mannen en vrouwen aan een verkeersongeval.¹² Aan baarmoederhalskanker sterven door een haast onvermijdbaar seksueel verkeersongeluk, het oplopen van een HPV-infectie, ongeveer 250 jonge vrouwen per jaar. Het is mij niet duidelijk waarom jonge vrouwen zich niet willen beschermen tegen baarmoederhalskanker door zich drie keer te laten prikken, maar wel elke dag een helm opzetten of autogordel omdoen. Het gebrek aan kennis is misschien niet verwijtbaar maar ik hoop dat het eerder genoemde voorbeeld over de preventie van leverkanker duidelijk maakt dat de hele groep jonge vrouwen die zich ondanks goede voorlichting bewust niet laat vaccineren een grote kans mist. Misschien gaan we er te snel vanuit dat iedereen weet hoe vreselijk kanker is en dat het daarom logisch is dat je

de afweer daartegen versterkt. Dat is dus niet zo. Het rijksvaccinatieprogramma tegen HPV bij jonge meisjes zou een goede aanleiding zijn om op school of thuis het onderwerp kanker aan te snijden. Het is tenslotte een ziekte die in alle families voorkomt.

Zelf zullen we de professionals moeten scholen. In Leiden gebeurt dit door de training van jonge onderzoekers via de opleidingen Biomedische Wetenschappen, Life Science Technologies en Bio-Farmaceutische Wetenschappen. Ik ben blij dat de betrokken docenten en mijn collega blokcoördinatoren dr. Zantema en prof. Hiemstra zich inspinnen om de materie enthousiast over te brengen aan de 150 studenten per jaar. Daarnaast geeft ook de AGIKO constructie - waarbij specialisten in opleiding promotieonderzoek doen - een goede kans om deze kennis te versterken bij de artsen die aan het bed van de patiënt staan. Dit proces zal op den duur gehakt gaan maken van het aanwezige onbegrip betreffende de rol van het afweersysteem bij kanker.

Ik zal de komende jaren met plezier aan deze gehaktmolen blijven draaien om zodoende de immunologische kennis binnen het medisch-oncologisch veld te bevorderen.

Begrijp de kanker en uw therapie!

Goed terug naar de rode draad in het verhaal. De immunotherapie van Coley was geënt op een verhoging van de staat van paraatheid van het afweersysteem. Bijgevolg was dat soms ook de afweer tegen kanker versterkt werd met als gevolg dat de tumor verdween. Hoe dit werkte wist men niet. Waarom het niet bij allerlei kankers werkte, wist men niet. Waarom dit niet bij elke patiënt met dezelfde kanker werkte, wist men niet. Het markante succes die hij boekte bij in ieder geval één soort kanker verloor daarom de strijd om aandacht van het publiek. Radiotherapie en later ook de chemotherapie boekten vaker succes en men wist meestal hoe de therapie werkte. Men leert hieruit dat voor de ontwikkeling en toepassing van een nieuwe therapie men op overtuigende wijze moet aantonen hoe het werkt, waarom het tegen bepaalde typen tumoren werkt en

waarom men verwacht dat een therapie bij sommige mensen met een dergelijk tumor niet werkt.

De ontwikkeling van een therapeutisch vaccin tegen HPV.

Ik heb u verteld dat het HPV baarmoederhalskanker veroorzaakt. In het Leids Universitair Medisch Centrum is er al heel lang geleden voor gekozen om HPV veroorzaakte kankers te bestuderen en te gebruiken als model voor de ontwikkeling van immunotherapie tegen kanker.

Door een langdurige en innige samenwerking tussen de afdelingen IHB, Gynaecologie, Pathologie, KFT en later met mijn vertrek van IHB naar de Oncologie ook deze afdeling, maar ook door de bijna 1000 patiënten, en de vele bloeddonoren en proefdieren die de afgelopen 20 jaar hebben geparticipeerd in onze studies, zijn we in staat geweest om resultaat te boeken. Met behulp van dr. Jordanova en prof. Fleuren werd aangetoond dat ook bij baarmoederhalskanker de moordcommando's en hulptroepen onder de T-cellen een beschermende functie hadden, maar ook dat baarmoederhalskanker veel bekende trucjes uithaalt om te ontsnappen.

Door ons te concentreren op een virusveroorzaakte kanker wisten we welke eiwitten in een kankercel mogelijk door T-cellen herkend werden. In ons geval zijn dit de viruseiwitten die de verandering van gewone cel tot kankercel veroorzaken. Het in kaart brengen van de reacties van T-cellen tegen HPV in gezonde en zieke mensen bleek geen sinecure te zijn, getuigende de proefschriften van de zeergeleerden De Jong, Van Poelgeest, Piersma en binnenkort Van den Hende. Maar deze studies toonden ons dat een beschermende reactie van T-cellen tegen HPV bestond uit sterk leger van interferon- γ producerende hulpjes en moordcommando's die vele verschillende delen van de virale eiwitten herkenden. Echter, bij patiënten was deze reactie niet aanwezig of zwak, terwijl de reactie van de controlerende T-cellen sterker was. Dit verklaart mogelijk mede waarom de ziekte de kop op kon steken.

Gedurende dezelfde tijd werd onder leiding van prof. Melief - toen hoofd van de IHB - gewerkt aan de ontwikkeling van een

peptidevaccin dat er voor moest zorgen dat de afweerreactie tegen deze tumorveroorzakende HPV-eiwitten versterkt werd in patiënten. Een eerste prototype - waarmee men alleen de moordcommando's mee wilden activeren - was in het verleden geen succes gebleken maar versie 2.0 bleek meer potentie te hebben. De zeergeleerden Zwaveling en Bijker toonden aan dat, en hoe, peptide vaccine 2.0 een zeer krachtige reactie van zowel de moordcommando's en de hulpjes wist op te roepen. Het immuunsysteem bleek nu in staat te zijn om tumoren of voorstadia hiervan in proefdieren te laten verdwijnen. Op dat moment waren we er klaar voor om onze therapie in patiënten uit te testen. We kenden het werkingsmechanisme, en we wisten welke tumoren zouden moeten reageren op dit peptidevaccin.

Nu moet ik u zeggen dat na proefdierstudies het onderzoek meestal ophoudt. Het maken van vaccins voor gebruik in de mens kent allerlei regels waardoor je speciale laboratoria nodig hebt en de productie erg duur wordt. Een goed idee kan dus zomaar verloren gaan. Wij konden echter wel verder. De afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie van het LUMC had voor ons doel een speciaal productielaboratorium ingericht. Door de expertise van doctors Drijfhout en Wafelman werd het mogelijk om een peptidevaccin te ontwerpen met volgens ons de beste kans bij patiënten. Het KWF kankerbestrijding en later ook ISA Pharmaceuticals waren bereid om onze studies te financieren.

Prof. Kenter - nu hoofd van het centrum gynaecologische oncologie in Amsterdam - testte de werkzaamheid van het vaccin uit in een groep patiënten met een voorstadium van door HPV veroorzaakte schaamlipkanker. Bijna de helft van die patiënten waren binnen een jaar genezen van hun ziekte. Een resultaat dat terecht werd gepubliceerd in het toonaangevende New England Journal of Medicine. Met dr. Welters toonden we aan dat het succes van het vaccin gerelateerd was aan de sterkte van de reactie van interferon- γ producerende hulpjes onder de T-cellen na vaccinatie. Ook vonden we dat in de patiënten waar het vaccin niet succesvol was er juist een verhoging van de controlerende T-cellen optrad na vaccinatie.

Kortom, we hadden goede aanwijzingen dat het vaccin werkte zoals het moest werken en we hadden ook een duidelijk idee gekregen waarom onze therapie niet altijd bij dezelfde groep patiënten werkzaam was.

Al met al was het een spannende tijd waarin tientallen professionals - ieder met hun eigen specialisme - samenwerkten om hetzelfde doel te bereiken. Zonder deze samenwerking was er geen succes geweest.

De komende jaren worden nog veel spannender. Er is al één goedgekeurd therapeutisch vaccin voor de behandeling van prostaatkanker, een andere vorm van immunotherapie is gericht op huidkanker. Beide therapieën slagen er in om het leven van patiënten met kanker te verlengen. Genezing is sporadisch. Voor ons rest de vraag: zijn wij ook in staat om het leven van patiënten met kanker te verlengen? We wedden hiervoor op verschillende paarden.

Verbetering van vaccins - Vaccin strategie 2.1 of 3.0?

Uit onze studies blijkt dat het eerder genoemde vaccin ook in staat is om de gewenste moordcommando's en hulpjes te activeren in patiënten met uitbehandelde baarmoederhalskanker. De reactie is goed, maar niet zo sterk als bij de succesvol behandelde patiënten met voorstadia van schaamlipkanker.

De werking van vaccins kan versterkt worden door het toevoegen van stoffes waardoor het lichaam denkt dat er gevaar dreigt. Deze stoffes zijn eigenlijk die delen van bacteriën of virussen die de afliuisterposten van het afweersysteem als gevaarsignaal classificeren met als gevolg dat het afweersysteem in staat van paraathed wordt gebracht. Uit dierproeven bleek al dat het toevoegen van dit soort stoffes ook de werking van ons vaccin versterkte. Op dit moment wordt deze vaccinatiestrategie in patiënten getest. Ik kijk verlangend uit naar de resultaten.

Ondertussen wordt onder leiding van de hooggeleerde Ossendorp binnen de afdeling IHB gewerkt aan een meer high-tech

versie van het peptidevaccin, versie 3.0. Door de peptiden direct vast te koppelen aan die stoffes die gevaarsignalen oproepen reageert het afweersysteem nog sterker. Thans vindt de vertaling naar de kliniek plaats door een prototype vaccin te maken die getest kan worden in patiënten. We zullen nog even geduld moeten hebben om te weten hoe dit in de mens uitpakt.

Combinatie immunotherapie met traditionele kanker therapie. Eén plus één is drie?

Tien jaar geleden zouden immunologen gehuiverd hebben bij de gedachte om actieve immunotherapie te combineren met radiotherapie of chemotherapie. Immers deze laatste twee therapieën zijn erop gericht om snel delende cellen, de kankercellen, te vernietigen en dus ook de snel delende cellen van het afweersysteem. Een combinatie zou nooit kunnen werken. Echter, 40 jaar geleden toonde men aan dat radiotherapie klinisch succesvoller was in proefdieren met een goed werkende afweersysteem.¹³ Rond dezelfde tijd bleek ook dat de werking van chemotherapie afhankelijk kan zijn van het afweersysteem. Het nu veelgebruikte chemotherapeutikum Adriamycine bleek veel effectiever te zijn in het behandelen van tumoren dan het chemisch nauw verwante Daunorubicine. Zoals bleek vernietigde Daunorubicine het immuunsysteem. Inderdaad, experimentele onderdrukking van het immuunsysteem deed ook het therapeutische effect van Adriamycine teniet.¹⁴ Deze oude observaties over de synergie tussen chemotherapie en het afweersysteem zijn recent bevestigd. Ondertussen zijn ook een aantal onderliggende mechanismen ontrafeld. Afhankelijk van het gebruikte chemotherapeutikum ziet men dat de afweeronderdrukkende cellen verdwijnen, of dat de kankercellen sneller doodgaan als zij door de moordcommando's worden aangevalen, of dat een stervende kankercel het afweersysteem activeert. De komende vijf jaar gaan we gaan we testen hoe combinaties van chemotherapie en therapeutische vaccinatie tot een verbeterde overleving van patiënten met baarmoederhalskanker kan leiden. Onze eerste experimenten in proefdieren zijn succesvol en dit biedt hoop maar houdt natuurlijk geen belofte in.

Het toedienen van T-cellen die in het laboratorium zijn opgegroeid.

Een andere strategie om het afweersysteem een duwtje in de rug te geven betreft een methode waarbij tegen kanker gerichte T-cellen buiten het lichaam tot grote hoeveelheden worden opgegroeid om daarna terug te worden gegeven aan de patiënt. De T-cellen kunnen dan met z'n allen de tumor aanvallen.

Met prof. Osanto en dr. Verdegaal hebben we recent de eerste resultaten gepubliceerd over de behandeling van patiënten met een vergevorderd stadium van huidkanker. In samenwerking met prof. Haanen zullen we deze behandeling optimaliseren. Daarnaast is er onder leiding van gynaecologisch-oncoloog dr. Van Poelgeest een programma gestart waarbij T-cellen gericht tegen HPV buiten het lichaam worden vermeerderd en terug gegeven. Hierdoor kan een patiënte met baarmoederhalskanker hopelijk met veel meer goede tegen de tumor gerichte T-cellen starten aan een vaccinatieprogramma. We geven het afweersysteem als het ware een voorsprong.

Therapie ontwikkeling op geleide van immunomonitoring

Zoals u gemerkt zult hebben ben ik enthousiast over wat bereikt is. Maar er valt nog heel wat te verbeteren. Hoe gaan we dit doen? Om iets te verbeteren is het belangrijk dat je weet waar aan gewerkt moet worden. En hiervoor komen we aan bij het bijzondere deel van mijn leerstoel, de immunomonitoring.

Ik wil dat u terugdenkt aan de mogelijkheden die een groeiend kankergezweel gebruikt om te ontsnappen aan het afweersysteem. Dan mag u ook denken aan het groot aantal verschillende afweercellen die door een mix van door kankercellen afgegeven signalen op allerlei manieren geprogrammeerd zijn om te zorgen dat het lichaam het bestaan van de tumor toestaat. U neemt dit samen, roert het door elkaar en zo, u hebt een soepje waarin allerlei bekende en onbekende goede en foute ingrediënten er toe bij kunnen dragen dat de tumor onder controle komt - de soep smaakt lekker - of dat de tumor groeit - de soep is vies.

Immunomonitoring is de taak om te bepalen welke ingrediënten in de soep aanwezig zijn en hoe sterk hun invloed is op de smaak van de soep. Maar ook, om te bepalen of eventueel gebruikte therapieën – zeg maar smaakverbetersaars - inderdaad hun werk doen of mogelijk onvoorziene immunologische effecten hebben. We gebruiken hier een reeks van laboratoriumtesten voor.

Het zal u niet verbazen dat ik veel collega's heb die dit werk ook doen. In principe maken zij gebruik van gelijksoortige laboratoriumtesten. De immunomonitoring gegevens in het ene onderzoek varieerden soms flink van een ander onderzoek waar hetzelfde werd onderzocht. De variatie wordt veroorzaakt doordat een zelfde test werd uitgevoerd naar de smaak van de onderzoeker. En u weet smaken verschillen. Gelukkig staat dit de identificatie van de invloedrijkste ingrediënten in de soep niet in de weg, mogelijk bevordert dit het zelfs.

Anders is het wanneer men aan therapieën tegen kanker gaat sleutelen. De grootsheid en de financiële kosten die gepaard gaan met studies in patiënten heeft doen beseffen dat vooruitgang alleen geboekt wordt als men elkaars gegevens kan vertrouwen, de uitslagen kan vertalen naar ieders eigen situatie en zodoende op elkaars resultaten verder kan bouwen. Kleine verbeteringen worden dan steeds belangrijker. U begrijpt, dan moeten de uitslagen van laboratoriumtesten wel vergelijkbaar zijn tussen verschillende laboratoria.

Om deze redenen hebben ik en mijn zeergeleerde collega's Gouttefangeas, Welters, Britten en Ottensmeier een aantal jaren geleden een Europese organisatie opgetuigd, het CIP. Hierin zijn een groot aantal Europese laboratoria verenigd. Gezamenlijk harmoniseren - dat wil zeggen vergelijkbaar maken - zij hun methoden om de reactie van het afweersysteem tegen kanker te meten en te rapporteren. Hiervoor voeren we een soort van smaakpanels uit waarvan de uiteindelijke uitkomst is dat iedereen de smaak op vergelijkbare manier benoemt. In andere woorden, de testresultaten worden vergelijkbaar. Door

samen te werken met het CIC, een grote Amerikaanse organisatie die hetzelfde doel nastreeft, is het gelukt om de noodzaak van harmonisatie van de gebruikte methoden en rapportage onder de aandacht van een groot publiek te brengen. De meerwaarde van harmonisatie moet zich uiten in het voorkomen dat onderzoeksgroepen geld verspillen aan mogelijke immunotherapeutische opties die door anderen aantoonbaar helaas toch niet werkzaam zijn. Daarnaast wordt geld gewonnen doordat eerder uitgevonden verbeteringen met goed vertrouwen binnen de eigen therapie ingepast kunnen worden. Ook zal harmonisatie versneld leiden tot het identificeren van die ingrediënten in de soep waarvan men met zekerheid kan zeggen dat je er veel of juist weinig van moet hebben om kanker te bestrijden. Hierdoor is men in een vroege fase van dure studies in staat om op geleide van de gemeten afweerreactie vast te stellen of een therapie zou kunnen werken of wellicht aangepast moet worden.

10

Supercombo's

Het aantal geïdentificeerde ingrediënten die een rol spelen bij de afweer tegen kanker neemt toe. Gelukkig ook de mogelijkheden om hier iets aan te doen. Binnen onze immunotherapie studies worden nu op kleine schaal de eerste supercombinaties uitgetest. Men moet hier denken aan combinaties van chemotherapie, vaccinatie, afweersysteemstimulerende middelen en medicijnen die de onderdrukking van de afweer kunnen blokkeren. Op basis van eerdere studies naar de afweer tegen p53, door onder anderen de zeer geleerden Zwaveling, Lauwen, en Kuppen, als mede prof. Van de Velde uit het LUMC en onze hooggeleerde collega's Nijman en Daemen van het UMCG in Groningen, zijn wij begonnen om patiënten met darmkanker of eierstokkanker te behandelen met combinaties van 2-3 middelen. Door het meten van een groot aantal immunologische parameters hopen wij aan te tonen dat bepaalde combinaties het afweersysteem versterken en dus mogelijk effectief kunnen zijn.

Op den duur hopen wij - op basis van het werk van de zeer geleerde Van Hall in ons laboratorium - ook nog een speciale groep van moordcommando's te activeren. Deze herkennen

kankercellen zelfs als zij zich onzichtbaar gemaakt hebben voor de T-cellen die normaal een kankercel aanvallen.

Op zoek naar de eenarmige immunoloog

Daar is de titel van deze openbare les dan weer. Het is gebaseerd op een uitspraak van Harry Truman (1884-1972) – oud-president van Amerika - die luidde: "I'm always looking for a one-armed economist, one who can't say on the other hand". Dit had te maken met de gewoonte van zijn adviseurs om te zeggen dat de economie een bepaald beloop zou hebben om direct daarna te verklaren dat het ook een ander beloop kan hebben. Een verklaring die in het Engels wordt ingeleid met "on the other hand". Truman moest keuzes maken en wilde graag eenduidig advies.

Immunomonitoring vindt voornamelijk plaats tijdens de eerste testfasen van nieuwe therapieën. Wanneer juist uitgevoerd kunnen de immunomonitoring gegevens de besluitvorming rond de verdere ontwikkeling van een product mede bepalen. Naar mijn mening zijn vele in potentie nieuwe behandelingsvormen vroegtijdig in de prullenbak gekomen omdat er maar een beperkt aantal immunologische gegevens over het product voor handen waren. Bij immunologische behandelingsvormen mag de immunoloog dus niet achterover leunen. Nee, de immunoloog moet op basis van aanwezige gegevens van het product en de behandelde ziekte een duidelijk monitoringplan maken waardoor een maximum aan gegevens verzameld kunnen worden. Zoals voor president Truman gold zijn ook diegenen die de verantwoording hebben voor het gehele proces van medicijnontwikkeling en registratie niet in alles kundig. Het is daarom de taak van de immunoloog om bij interventies waar het afweersysteem een grote rol speelt na het meten ook alle gegevens te interpreteren om daarna met een duidelijk advies komen betreffende de mogelijkheden voor verdere ontwikkeling van een product.

Bij Coley ging het fout omdat hij het werkingsmechanisme niet kon aantonen. Ook in huidige klinische studies is dit helaas

nog steeds vaak het geval. De primaire taak voor de immunomonitoring is het aantonen dat product doet waar het voor ontworpen is en anders waarom dit niet het geval is. Alleen dan zal men een echt werkzaam product kunnen ontwikkelen. Met het instellen van deze leerstoel heeft het LUMC duidelijk gemaakt hoe wezenlijk de immunomonitoring een rol speelt binnen de ontwikkeling van nieuwe therapievormen voor kanker.

Dankwoord

Alvorens te besluiten wil ik beginnen met de woorden van Johan Wolfgang von Goethe: “Er zou weinig van mij overblijven als ik alles terug moet geven wat ik aan anderen te danken heb”, om hiermee mijn dank uit te spreken aan diegenen die een grote rol in mijn loopbaan hebben gespeeld.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het Leids Universitair Medisch Centrum, en het bestuur van divisie 4 voor het besluit mij te benoemen als hoogleraar aan deze universiteit.

Ik heb eerder al aangegeven dat er tientallen professionals van verschillende afdelingen, universiteiten en ziekenhuizen voor nodig waren en zijn om van de immunotherapie van solide tumoren een succes te maken. Omdat dit een hele grote lijst met namen is - en u duidelijk toe bent aan het einde van mijn lezing - zal ik mij beperken tot het bedanken van alle betrokken medewerkers uit de afdelingen Oncologie, IHB, Gynaecologie, Pathologie, Heelkunde, KFT, Longziekten, Humane Genetica, MCB, KNO, Oogheelkunde en de afdeling Medische Statistiek van het LUMC. Maar natuurlijk ook onze samenwerkende collega's in het NKI, het UMCG, het CGOA, het Erasmus MC, het VUMC en de perifere ziekenhuizen zoals het HAGA ziekenhuis en het Diaconessen Ziekenhuis. Het lijkt mij gepast om ook onze financiers, het KWF, NWO en ISA Pharmaceuticals hier bij te noemen. Op TV is het altijd gebruikelijk om eerst een verwachting te scheppen en dan heel snel te zeggen: “In het verleden behaalde resultaten geven geen garantie voor de

toekomst”. Echter, ik spreek het vertrouwen uit dat dit in ons geval wel zo zal zijn.

Een hele belangrijke rol wordt gespeeld door mijn dream team, de poel van analisten die het onderzoek mede vorm hebben gegeven door met plezier te werken, creatief te zijn en tegelijkertijd hun ongezouten mening te geven. Hun naam wil ik u graag nog noemen. Kitty, Jeanette, en Anke met jullie langdurige inzet is het allemaal begonnen. Maar ook Tamara, Karin, Jan, Kees, Carmela, Susan, Annelies, Farah en Maaïke. Dank voor jullie belangrijke bijdragen in het verleden. Ook het huidige dream team Renske, Vanessa, Linda, Nikki, Veena, Bianca, Marjolein, Zohara, Marten, en Susan speelt een grote rol. Weet dat jullie het zijn die voor de fraaie resultaten zorgen. Lien, jij bent de rots in de branding. Ik ben trots op het lab dat jij zo professioneel draaiende houdt.

Ik dank ook alle studenten, promovendi en post-docs voor hun bijdragen aan het vorige en huidige onderzoek. Jullie feest komt nog wel. We kunnen er met z'n allen trots op zijn dat we in ieder geval bij één puzzel het plaatje al redelijk zichtbaar hebben gemaakt.

Ik dank ook alle oud- en huidige medewerkers van de tumor immunologie groep, mijn Alma Mater, de plek waar ik mijn huidige werkzaamheden ben gestart. In het bijzonder de hooggeleerde Martin Kast en de zeergeleerde Rienk Offringa die mij de ruimte hebben gegeven om mijzelf te ontwikkelen. Bovenal natuurlijk de hooggeleerde Kees Melief, die al jaren als mijn mentor functioneert. Nietzsche zei eens: “Men belooft een leraar slecht als men steeds zijn leerling blijft.” Kees, ik ben blij met wat ik allemaal van je geleerd heb en hoop dat ik vanaf vandaag leerling af ben.

Hooggeleerde Nortier, beste Hans. Ik heb bewondering hoe jij - met steun van de divisie - de afdeling klinische oncologie transformeert van een eindgebruikersgroep tot een afdeling waar men zelf immunologische gebaseerde therapieën ontwik-

kelt en toetst. Het aannemen van klinisch-oncologen met belangstelling voor immunologie, financiële injecties voor interessante maar nog niet zelfstandige onderzoekslijnen, en nu het aanstellen van een hoogleraar bij het onderzoekslab, laten zien hoe serieus jullie de immunotherapie van kanker nemen. Het enthousiasme van jou, de klinisch oncologen en radiotherapeuten om dit samen vorm te geven is een grote stimulus.

Beste Pa, jij hebt laten zien dat je succes kan afdwingen door te ondernemen en hard te werken. Ik hoop dat ik op jouw leeftijd nog net zo scherp als jij kan zijn. Jammer dat Ma er niet meer bij is, zij zou hier zeker van genoten hebben.

Lieve Cindy, Jelle en Koen. Over dream teams gesproken. De vanzelfsprekendheid waarmee wij alles voor en met elkaar doen, de trots op elkanders prestaties en het plezier wat wij daaraan beleven zou een openbare les in liefdevolle samenwerking kunnen zijn.

Tot slot wil ik de patiënten bedanken die binnen de PSI en Circle studie hebben meegedaan. Ook de vele patiënten die ja hebben gezegd op de vraag of wij ze een experimenteel vaccin mochten toedienen. U bent de echte held in dit verhaal.

Ik heb gezegd.

Bronvermelding

- 1 Website Nederlandse vereniging voor radiotherapie en Oncologie (www.nvro.nl)
- 2 Rhoads CP, JAMA 1946; Jun 22: 656-8
- 3 Ehrlich P, Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1909; 5: 273-90.
- 4 Shankaran V *et al.*, Nature 2001; 410: 1107-11.
- 5 Weinberg RA, Chapter 15. In *the biology of Cancer*. Garland Science, Taylor & Francis Group, NY, USA.
- 6 Hobohm U, Cancer Immuno Immunother 2001; 50: 391-6.
- 7 Starnes CO, Nature 1992; 357: 11-12.
- 8 Spits Vrijdag 21-01-11 p1; m.b.t. Bevolkingsonderzoek Zuid West.
- 9 Chang MH *et al.*, N Engl J Med 1997; 336: 1855-9; Chang MH *et al.*, J Natl Cancer Inst 2009; 101: 1348-55.
- 10 Zorgbalans 2010, versie 3.0, 25 mei 2010; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (*RIVM / NVI, 2009*).
- 11 Hitt E, Medscape Medical News, March 12, 2010 (Atlanta, Georgia).
- 12 PB09-031, 22 april 2009, Centraal Bureau voor Statistiek; (www.cbs.nl) .
- 13 Jurin M & Suit HD, Cancer Res 1972; 32: 2201-11.
- 14 Schwartz HS & Grindey GB, Cancer Res 1973; 33: 1837-44.

PROF.DR. S.H. VAN DER BURG



- 1998: Academische promotie Universiteit Leiden: "Identification and evaluation of cytotoxic T-cell epitopes in HIV-1 and tumour-associated proteins." Promotors: prof.dr. C.J.M. Melief and prof.dr. W.M. Kast.
- 2003 Stafid en Universitair Docent, afdeling Immunohematologie en Bloedbank, Groep Tumorimmunologie, Leids Universitair Medisch Centrum.
- 2006 Stafid en Universitair Hoofd Docent, afdeling Klinische Oncologie, Groepshoofd Experimentele Kanker Immunologie en Therapie, Leids Universitair Medische Centrum.
- 1 nov. 2010 benoemd als hoogleraar bij de faculteit der geneeskunde met als leeropdracht Immunotherapie van Solide Tumoren, in het bijzonder Immunomonitoring.

Het afweersysteem speelt een essentiële maar duale rol bij de ontwikkeling van kanker. De bestudering van de interactie tussen tumor en het afweersysteem in diermodellen en bij patiënten met kanker of voorstadia hiervan leidt tot een beter begrip over de rol van de verschillende componenten van het afweersysteem die tumorgroei ondersteunen of juist tegengaan. Dit begrip vormt de basis voor de ontwikkeling van therapieën die erop gericht zijn om het tumorafstotende deel van het afweersysteem te versterken voor de behandeling van kanker, immunotherapie genoemd. Daarnaast kan het inzicht bieden in de (onvoorziene) immunologische effecten van al bestaande therapieën. Het identificeren en meten van immunologische parameters (immunomonitoring) die het meest van invloed zijn bij het gedogen of afstoten van tumoren vormt een belangrijk bijdrage in de rationele ontwikkeling van nieuwe behandelingswijzen van kanker. Door het uitvoeren van translationeel onderzoek naar virusveroorzaakte kankers is een goed begin gemaakt met betrekking tot de succesvolle behandeling van voorstadia van tumoren met behulp van vaccins die het tumorafstotende deel van het afweersysteem versterken. Nieuw onderzoek zal zich gaan richten op slimme combinaties van vaccins met andere medicijnen om op integrale wijze alle negatieve en positieve immunologische aspecten bij kanker aan te pakken.

