

Effectiviteit immuuntherapie waarschijnlijk groter door toevoeging angiogeneseremmer

‘Briljant concept’ wordt langzaam werkzame therapie

De titel van de oratie van prof. dr. A.W. Griffioen – *Anti-angiogenese; een briljant concept in de oncologie* – laat niets te raden over. Dat het vertalen van dit briljante concept naar een werkzame therapie voor patiënten heel wat voeten in aarde heeft, is een ander verhaal. Maar het is wel een verhaal waarvan het *happy end* toch steeds meer in zicht begint te komen, meent de kersverse hoogleraar. En daarmee zal volgens hem uiteindelijk een broodnodige nieuwe stap voorwaarts worden gezet in de strijd tegen kanker.

Opgeleid als medisch bioloog en immunoloog kwam Arjan Griffioen halverwege de jaren negentig vanuit een immunologische invalshoek voor het eerst in aanraking met het vakgebied van de angiogenese. ‘Mij werd gevraagd in Utrecht het onderzoek op te zetten naar de rol van het immuunsysteem bij kanker. Of preciezer gezegd: naar het falen van het immuunsysteem bij kanker. Het immuunsysteem behoort immers de afwijkende cel die een kankercel is te herkennen en te vernietigen. We gaan er tegenwoordig van uit dat dit proces in ieder menselijk lichaam daadwerkelijk en voortdurend op de juiste wijze verloopt. De mens heeft geen kanker zolang zijn immuunsysteem op tijd ingrijpt om afwijkende cellen snel op te ruimen en de tumorgroei tijdig de pas af te snijden. De vraag was dus: wat gaat er nu eigenlijk mis met het immuunsysteem van mensen met kanker? Waardoor ontsnappen de kankercellen aan de spiedende blik van het immuunsysteem? Bij het antwoord daarop ontkomt men er natuurlijk niet aan om naar het bloedvat- en lymfestelsel te gaan kijken. Bloed en lymfe zijn immers de belangrijkste vervoermiddelen van de diverse componenten van het immuunsysteem.’

Toenemende aandacht onderzoeksveld

‘Juist in die tijd begon ook in de internationale literatuur het concept “angiogenese”, of beter gezegd “anti-angiogenese” te hypen. Ruim 20 jaar – vanaf de eerste ideeën in het begin van de jaren zeventig van celwetenschapper prof. dr. J. Folkman uit Boston om kanker te bestrijden door tumoren te “beroven” van hun bloedvaten – leidde het angiogeneseconcept een enigszins sluimerend bestaan. Onder meer vanwege de vele technische hobbels die moesten worden overwonnen, zoals het in vitro kweken van endotheelcellen en het isoleren van groeifactoren die betrokken zouden kunnen zijn bij de groei van bloedvaten. Het angiogenese-onderzoek vorderde ook traag vanwege het feit

dat het vakgebied zeer klein was: slechts enkele overtuigde pioniers wilden hun carrière in dienst van dit onderwerp stellen. Enfin, toen wij in Utrecht begonnen, was het eerste pionierswerk verricht en waren de eerste factoren bekend die van belang zijn voor de groei van bloedvaten. En er waren enkele middelen voor handen die dit proces konden remmen. De eerste publicaties dat angiostatine en endostatine inderdaad in staat waren in proefdieren tumorgroei te remmen, zetten het onderwerp halverwege de jaren negentig volop in de schijnwerpers. Dus gingen we in Utrecht aan de slag om de bloedvaten in de tumoren aan een nader onderzoek te onderwerpen. Dat leverde een interessant gegeven op: we kwamen erachter dat bloedvatvorming niet alleen noodzakelijk is om de tumor te voorzien van zuurstof en voeding, maar ook een belangrijke truc van de tumor is om te ontsnappen aan het immuunsysteem! Wij toonden namelijk aan dat het endotheel van de bloedvaten in een tumor het molecuul ICAM-1 mist; het belangrijkste “anker” voor leukocyten. De cellen van het immuunsysteem kunnen zich daardoor niet aan het endotheel hechten en kunnen de tumor niet binnendringen. Dat verkleint fors de mogelijkheid tot herkenning, alsmede de moge-

‘Echt goede angiogeneseremmers moeten zich niet richten op de tumor, maar op de endotheelcel’

lijkheid na herkenning een effectieve immuunrespons tegen de tumorcellen te bewerkstelligen. Overigens hebben we afgelopen jaar hier in Maastricht kunnen uitpluizen welke cellulaire mechanismen betrokken zijn bij het onderdrukken van de expressie van ICAM-1 in de endotheelcellen van tumorbloedvaten. En hoe je, zowel in vitro als in muizenmodellen, de expressie van ICAM-1 weer kunt herstellen. We hebben onlangs laten zien dat de toegankelijkheid van de tumor voor het immuunsysteem inderdaad toeneemt door de angiogenese te remmen. Dat betekent dat de effectiviteit van de ook nog experimentele immuuntherapie als behandeling van kanker waarschijnlijk sterk kan worden verbeterd als tegelijkertijd angiogeneseremmers worden toegediend.’

Voordelen angiogeneseremmers

Eenmaal toegetreden tot de wereld van de angiogenese raakte Griffioen in de ban van het ‘briljante concept’ van anti-angiogenese als medicijn tegen kanker. ‘De vooruitgang in de strijd tegen kanker die in de afgelopen eeuw is geboekt, komt voort uit meer kennis over preventie, een verbeterde vroege diagnostiek en betere behandelmogelijkheden. Met de huidige behandelvormen kunnen we pakweg de helft van de patiënten genezen

van hun ziekte. Echter: de huidige behandelopties – chirurgie, chemotherapie en radiotherapie – hebben enkele grote nadelen. Chirurgie en bestraling zijn alleen toe te passen bij tumoren van voldoende omvang en met een bekende locatie. De effectiviteit van chemotherapie – het werkpaard van de oncologie – is de afgelopen decennia weliswaar sterk verbeterd, maar heeft – naast de beperking in dosis vanwege de bijwerkingen – als grootste nadeel dat een groot deel van de tumoren vroeger of later resistent daarvoor wordt. De genetische instabiliteit van tumorcellen maakt immers dat er in de tumor voortdurend een snel evolutieproces plaatsvindt. Cellen die als gevolg van een toevallige mutatie kunnen ontsnappen aan het chemotherapeutikum zullen overleven en uitgroeien tot een resistente tumor. Middelen die in staat zijn de groei van bloedvaten in de tumor te blokkeren hebben – in principe – geen last van de genoemde nadelen van de huidige therapievormen. Remmers van angiogenese in de tumor zijn niet toxisch, want ze richten zich alleen op groeiende endotheelcellen van bloedvaten. In een volwassen mens treedt er alleen noemenswaardige nieuwe vaatvorming op bij wondherstel en bij vrouwen tijdens de menstruatiecyclus. Resistentie tegen de angiogeneseremmers is niet te verwachten, want de endotheelcellen zijn genetisch stabiel. Anders dan chemotherapeutica, die als gevolg van de ondoordringbaarheid van het tumorweefsel hun doel soms moeilijk bereiken, richten angiogeneseremmers zich op de endotheelcellen in bloedvaten – cellen die goed bereikbaar zijn. Bovendien zijn er veel tumorcellen afhankelijk van één enkel bloedvat; de effectiviteit van het blokkeren van de uitgroei van één endotheelcel is daardoor erg groot. En niet te vergeten: het proces van bloedvatvorming vanuit endotheelcellen is waarschijnlijk in het gehele menselijk lichaam identiek. Dat betekent dat met één en hetzelfde middel waarschijnlijk heel veel tumorsoorten kunnen worden aangepakt.

Richten op endotheelcel

Ondanks deze fraaie voordelen van anti-angiogenese en ondanks het feit dat er al ruim 10 jaar ervaring is opgedaan bij proefdieren met middelen die de groei van bloedvaten kunnen remmen, is het “briljante concept” nog steeds een concept en geen reguliere therapie in de kliniek. Niet voor niets is de titel van Griffioens leerstoel ‘Experimentele oncologie en angiogenese’ en bijvoorbeeld niet ‘Klinische oncologie en angiogenese’. Griffioen: ‘Het concept is nog altijd vooral een concept, en allerminst een reguliere therapie. Ter verdediging wil ik daarvoor eerst aanvoeren dat het veld van de anti-angiogenese nog altijd een relatief jong en klein vakgebied is. Er wordt amper 10 jaar in een toch nog redelijk bescheiden aantal laboratoria onderzoek naar angiogenese gedaan. Er moet nog veel basaal werk worden verricht alvorens we genoeg basiskennis hebben om het concept goed te kunnen vertalen naar een effectieve therapie. Neem het enige angiogeneseremmende middel dat momenteel in de kliniek wordt toegepast: bevacizumab. Dat werkt bij colorectaalcarcinoom levensverlengend, maar geenszins levensreddend, zoals werd gehoopt. Een reden van deze beperkte werking kan zijn dat het middel bij nader inzien angiogeneseremming verkeerd aanpakt. Het middel vangt de groeifactoren weg, waarmee de tumor het vaatendotheel aanzet bloedvaten te vormen in de richting van de tumor. Echter: door de genetische instabiliteit van de tumorcellen ontstaat er na verloop van tijd wel een tumorcel die een andere angiogene groeifactor aanmaakt, waarna de tumor alsnog kan uitgroeien. Door je te richten op wat de tumor doet, trap je weer in de valkuil van de resistentie. We hebben daaruit begrepen dat echt goede angiogeneseremmers zich niet moeten richten op de tumor, maar op de endotheelcel. Die is namelijk stabiel.’

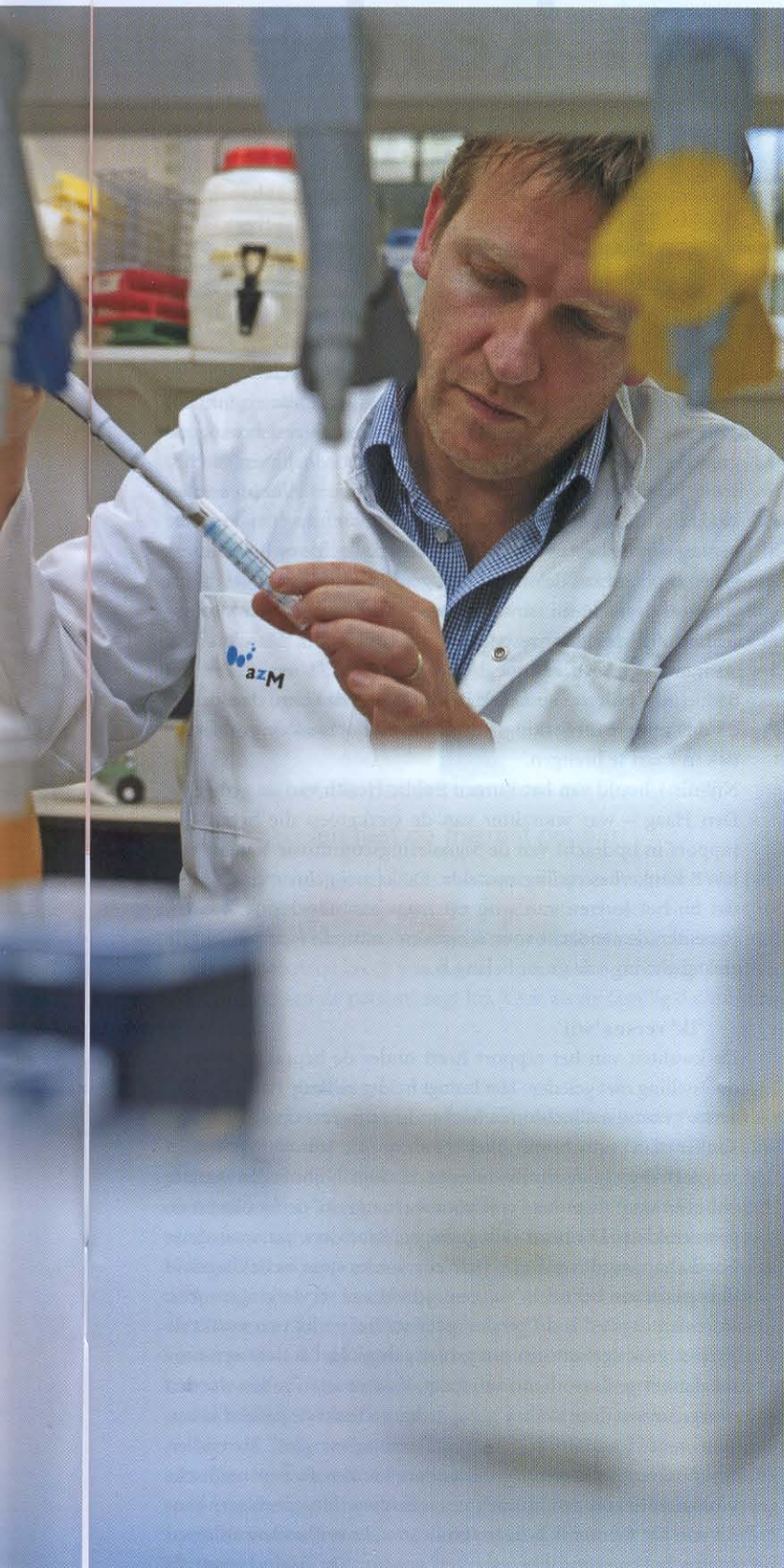
Arjan Griffioen: ‘In de toekomst zullen er nog veel nieuwe mogelijke aangrijpingspunten worden ontdekt om de angiogenese te remmen.’

Successen met anginex

En dat is precies de aanpak die de onderzoeksgroep van Griffioen, in samenwerking met prof. K.H. Mayo van de University of Minnesota, de afgelopen jaren heeft gevolgd. Een aanpak die onder andere heeft geresulteerd in het middel anginex. ‘Anginex vindt zijn oorsprong in een analyse van de driedimensionale structuur van een aantal van nature in het lichaam voorkomende angiogeneseremmende cytokinen, zoals interleukine-8 en plaatjesfactor 4’, aldus schetst Griffioen de ontwikkeling. ‘Het idee was het beste van diverse middelen samen te brengen in één molecuul. Daarvoor hebben we allereerst het gemeenschappelijke deel van die remmers – een peptide van 33 aminozuren lang – synthetisch nagemaakt en getest als angiogeneseremmer. Dat deed helaas niets. Vervolgens hebben we allerlei stukjes van de natuurlijke angiogeneseremmers nagemaakt, beurtelings aan ons basismolecuul gekoppeld en getest. Het resultaat van die rationele moleculaire evolutie was uiteindelijk het molecuul anginex. Ik weet nog goed dat één van onze Amerikaanse collega’s juist voor overleg in Maastricht was, toen we de eerste proeven met anginex inzetten. Alle endotheelcellen die waren behandeld met anginex waren dood! Dat was te mooi om waar te zijn. We vertrouwden het voor geen meter en zetten razendsnel een tweede proef in. Weer waren alle cellen dood! Toen pas durfden we onze Amerikaanse collega erbij te halen.’ Wat volgde was het testen van de angiogeneseremming in vivo – Griffioen: ‘Dat doen we door te kijken naar het effect van anginex op de vaatvorming in bevruchte kippeneieren. Dat kost overigens maar 0,20 euro per ei – en vervolgens in muizen waarin stukjes humane tumor zijn aangebracht. ‘Tot nu toe is anginex in staat gebleken de groei van allerlei tumoren in proefdieren tot stilstand te brengen, zonder zichtbare toxiciteit.’ Vorig jaar heeft moleculair bioloog dr. V.L. Thijssen van de onderzoeksgroep van Griffioen ook het werkingsmechanisme van anginex weten te ontrafelen. Griffioen: ‘Proeven met gelabeld anginex wezen uit dat het middel bindt aan het molecuul galectine-1. De functie van dat molecuul was echter onbekend in de angiogenese. Wel bleek dat tumoren vaak veel galectine-1



Fotografie: Aprie Derks



tot expressie brengen. Onderzoek met zebravissen, uitgevoerd in samenwerking met onderzoeker dr. J. Bakkers van het Hubrecht Laboratorium in Utrecht, toonde uiteindelijk aan dat galectine-1 onmisbaar is bij de aanleg van een goed functionerend vaatbed in een weefsel. Schakel je galectine-1 uit, dan ontstaan er wat rommelige vaatjes, maar geen goede doorbloeding. En dat is exact wat we willen bij de bestrijding van een tumor.'

Griffioen hoopvol over anginexstudies

'Ik geloof écht dat we kanker met de angiogeneseremmers kunnen veranderen van een belangrijke doodsoorzaak in een chronische ziekte.' Dit stelt Arjan Griffioen, hoofd van het angiogeneselaboratorium in Maastricht, in een persbericht dat afgelopen najaar werd gepubliceerd naar aanleiding van zijn inaugurele rede die hij op 15 september 2006 uitsprak bij de aanvaarding van het ambt als bijzonder hoogleraar Experimentele oncologie en angiogenese aan de Universiteit Maastricht. De hoogleraar benadrukt daarin dat het vakgebied, met minder dan 10 jaar ervaring van studies bij mensen, nog jong is. Griffioen: 'Critici zeggen veelal: "Waar blijft dan de genezing van kanker?". Ik wijs er dan op dat chemotherapie inmiddels al 70 jaar wordt toegepast en inmiddels lijkt te zijn uitontwikkeld. Geef ons nog wat tijd. Ik ben zeer hoopvol over de anginexstudies die we bij mensen gaan doen. We zeggen wel eens gekscherend: "Als we de perfecte angiogeneseremmer hebben ontwikkeld, moet deze standaard aan het drinkwater worden toegevoegd".'

Hobbel naar kliniek

Met zoveel basale kennis en geslaagde dierproeven staat de deur naar de kliniek voor anginex natuurlijk wagenwijd open, zou men denken. 'Dat valt tegen', tempert Griffioen die verwachting. 'Zelf zijn we er klaar voor; de protocollen voor een fase I-studie liggen bijvoorbeeld klaar. Echter: zo'n studie kost al gauw 5 tot 6 miljoen euro. En tot nu toe is de farmaceutische industrie niet erg happig gebleken dit bedrag op tafel te leggen. Veel firma's zijn namelijk huiverig als het gaat om de ontwikkeling van medicijnen op eiwitbasis. Ze vrezen dat het lichaam dergelijke medicijnen te snel afbreekt, waardoor het effect uiteindelijk zal tegenvallen.' Griffioen probeert momenteel op twee manieren de hobbel naar de kliniek toch te nemen. 'Om te beginnen hebben we zelf een bedrijf opgericht dat, in een strategische samenwerking met een grote farmaceut, het middel gereed moet gaan maken voor de markt. Sinds onze publicatie vorig jaar oktober in *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* over het werkingsmechanisme van anginex beginnen enkele firma's enig enthousiasme voor een dergelijke samenwerking te tonen. Daarnaast zijn we aan de slag gegaan om op basis van anginex zogeheten *small molecules* te ontwerpen; dat zijn veel kleinere moleculen, maar met dezelfde werking. Overigens bleek dat weer een heel andere tak van sport te zijn, zodat we zowel in Minnesota als in Maastricht weer wetenschappelijke kennis uit diverse andere disciplines – zoals de synthetische chemie, biochemie en biologie – hebben moeten aanboren. Het is daarbij fascinerend om te zien dat het ene molecuul niets doet, terwijl een nauw verwant molecuul een enorme angiogeneseremmende potentie blijkt te hebben. Behalve een set moleculen die nu in principe in de kliniek kunnen worden getest, heeft dit onderzoek ons ook veel gereedschap opgeleverd voor verder onderzoek naar de mechanismen van angiogenese. Er is immers nog heel veel onbekend over het proces en de moleculaire mechanismen van angiogenese. In de toekomst zullen er nog veel nieuwe mogelijke aangrijpingspunten worden ontdekt om de angiogenese te remmen. Dat zal ongetwijfeld nieuwe en betere remmers opleveren dan de remmers waarover we nu beschikken. Net zoals er de afgelopen decennia steeds betere chemotherapeutica zijn ontwikkeld op basis van nieuwe fundamentele kennis over kankercellen.'

Marten Dooper, wetenschapsjournalist