

MET MILJOENEN AFWEERCELLEN KANKER TE LIJF

Carl Figdor, winnaar Spinozapremie, richt immuunsysteem op tumor

In het onderzoek van Spinozapremiewinnaar Carl Figdor naar immunotherapie tegen kanker staat de dendritische cel centraal. Figdor heeft wel wat weg van deze afweercellen met uitlopers. Voor zijn translationeel onderzoek steekt de hoogleraar immunologie zijn 'voelhorens' uit in tal van vakgebieden.



BEELD: DE BEELDREDACTIE, ERIK VAN 'T HULLENAR

EVERT PRONK

‘Carl Figdor is een van de wereldleiders op het gebied van immunotherapie van kanker. Hij onderzoekt niet alleen celbiologische fenomenen op een fundamenteel niveau, maar exploreert altijd ook de potentiële toepassingen in de geneeskunde.’ Het is een citaat uit het juryrapport bij de toekenning van de Spinozapremie (zie *kader*) aan de wetenschappelijk directeur van het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences.

Figdor ontving de prijs afgelopen woensdag.

Figdor (1953) is een bioloog die laveert tussen de immunologie, de fysica en de celbiologie. Maar ook de kliniek is geen vreemd terrein voor hem. Als een van de eersten ter wereld experimenteerde hij met het inzetten van dendritische cellen bij patiënten met kanker.

GRENSVLAKKEN

‘Ik ben niet makkelijk in een hokje te plaatsen’, zegt hij in zijn bescheiden werkkamer in de nieuwe onderzoekstoren, zo’n honderd meter achter het UMC St Radboud. ‘Doordat ik me niet

volledig op één onderzoeksterrein richt, val ik minder op. De Spinozapremie zie ik dan ook als een erkenning van het belang van multidisciplinair onderzoek. De leuke dingen liggen volgens mij op de grensvlakken van verschillende vakken. Maar fysici spreken een andere taal dan biologen. Het is een andere manier van denken, een andere manier van proeven doen en een andere manier van gegevens noteren.

Je moet elkaars taal leren begrijpen en respect opbrengen voor de manier waarop men in de verschillende weten-

schappen werkt. Clinici hebben soms weinig gevoel voor laboratoriumonderzoek en onderzoekers weten niet wat het is om met je rug tegen de muur te staan omdat je met een patiënt niet verder komt.'

BUITENWERELD

Hoewel Figdor zich op verschillende onderzoeksterreinen begeeft, heeft zijn werk ook een grote gemene deler: de dendritische cel. Deze afweercel is volgens de hoogleraar immunologie zo interessant vanwege de controlerende functie in het immuunsysteem. 'Het immuunsysteem bevindt zich door het hele lichaam en toch is er communica-

tie tussen de gebieden waar dit "orgaan" zich bevindt. Dendritische cellen spelen daarbij een belangrijke rol. Je vindt ze overal in het lichaam waar er sprake is van blootstelling aan de buitenwereld. In de huid heten het langerhanscellen, in de hersenen astrocyten. Weer elders heten het macrofagen.'

'Het afweersysteem vangt jarenlang kankercellen weg voordat er een tumor ontstaat'

tie tussen de gebieden waar dit "orgaan" zich bevindt. Dendritische cellen spelen daarbij een belangrijke rol. Je vindt ze overal in het lichaam waar er sprake is van blootstelling aan de buitenwereld. In de huid heten het langerhanscellen, in de hersenen astrocyten. Weer elders heten het macrofagen.'

'Dendritische cellen zijn poortwachters', vervolgt Figdor zijn college. 'Ze eten alles op wat ze tegenkomen en presenteren onderdelen daarvan aan hun oppervlakte in zogeheten MHC-klasse-2-moleculen. Komt een dendritische cel een virus tegen, dan neemt de cel het virus op, breekt het in stukjes en brengt die stukjes met het MHC-molecuul naar de buitenkant van de cel. In de lymfeknopen presenteren dendritische cellen de MHC-complexen aan T-helper-cellen (de functionele benaming van de dendritische cel is antigeen presenterende cel, EJP). Deze reageren op de combinatie van MHC met een lichaamsvreemde structuur door het afgeven van cytokinen, waardoor zowel de humorale als de cellulaire afweer wordt aangezwengeld.'

EVOLUTIE

Dendritische cellen richten zich niet alleen op virussen en bacteriën, maar ook op tumorcellen. 'Het afweersysteem vangt jarenlang kankercellen weg voordat er een tumor ontstaat. Tot er, bijvoorbeeld door een mutatie, een groeivoordeel ontstaat voor de kankercel waardoor de balans wegvalt. Het is een

vorm van evolutie. Een tumor is als een organisme bezig met survival of the fittest. Door dendritische cellen strategisch in te zetten kunnen we het lichaam wellicht helpen in deze strijd.'

In theorie is het eenvoudig. Laad dendritische cellen vol met een tumor-specifiek eiwit, zodat hier afweer tegen ontstaat. Het lichaam ruimt vervolgens de tumor op. De praktijk is veel weerbaarder, zo blijkt uit de resultaten van een aantal kleine klinische studies bij patiënten met melanomen.

'Een van de problemen is of eiwitten van tumoren wel als lichaamsvreemd worden herkend. Immers, de tumor wordt door eigen cellen gevormd. Een

specifieke mutatie kan leiden tot een tumorspecifiek eiwit, maar dan moet je maar net dat stukje afwijkend eiwit te pakken krijgen. Veel vaker gebruiken we weefsel-specifieke eiwitten die niet alleen op melanomen voorkomen, maar ook op melanocyten. Dit betekent onherroepelijk dat je ook gezonde cellen vernietigt. Patiënten bij wie de behandeling effect laat zien, krijgen vitiligo als bijwerking. Bij een melanoom is dat niet zo'n probleem, maar bij een hersentumor wil je geen nevenschade. Er blijken echter ook weefsel-specifieke eiwitten te bestaan die alleen in embryonaal weefsel, en in tumoren voorkomen. Die kun je gebruiken zonder schade aan gezond weefsel.'

Met het gebruik van weefsel-specifieke eiwitten is het probleem van het niet-lichaamsvreemd zijn, nog niet opgelost. 'Als je je richt op weefsel-specifieke eiwitten, dan zullen T-cellen hier niet zomaar op reageren. Je zult de T-cellen flink moeten prikkelen. Daarvoor spuiten we tot wel 45 miljoen geladen dendritische cellen per keer in. We spuiten er zo veel in, omdat we weten dat maar een klein deel van de cellen in de lymfeknopen terecht komt.'

Wellicht is de efficiency zo laag omdat we de cellen buiten het lichaam manipuleren', vervolgt Figdor. 'We spuiten de cellen op één plaats in, terwijl ze overal in het lichaam voorkomen. Dus ook daar experimenteren we mee. Moet je ze intraveneus, intradermaal of juist intranodaal toedienen? Dan zijn ze

Wetenschappelijke lof

De NWO-Spinozapremie is de hoogste Nederlandse wetenschappelijke onderscheiding. De universiteiten en enkele wetenschappelijke organisaties

dragen kandidaten aan. De belangrijkste criteria zijn internationaal wetenschappelijk aanzien en een voorbeeldfunctie voor jonge onderzoekers.

Elk jaar mogen vier laureaten 1,5 miljoen euro besteden aan onderzoek naar keuze. Naast Carl Figdor zijn de winnaars dit jaar de Utrechtse hoogleraar gezondheidspsychologie en directeur van het Nivel Jozien Bensing (zie blz. 1924), moleculair geneticus prof. Ben Scheres (Universiteit Utrecht) voor zijn stamcelonderzoek bij planten, en natuurkundige prof. Jan Zaanen (Universiteit Leiden), expert in supergeleiding bij hoge temperaturen.

De NWO-juryrapporten vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek. << EJP



BEELD: NWO, NINA VAN DEN BOSCH

meteen op hun plek. Toch geeft dit niet de beste resultaten. Intradermaal werkt beter. Misschien heeft de dendritische cel de reis naar de lymfeknoop wel nodig om de T-cellen optimaal te stimuleren.'

MONOCYTEN

De honderden miljoenen benodigde dendritische cellen halen Figdor en zijn collega's uit de patiënt zelf met behulp van leukoferese. Hierbij loopt het bloed van de patiënt naar een centrifuge, waarmee de witte bloedcellen worden gescheiden van de rode. De rode bloedcellen krijgt de patiënt met een infuus direct weer terug. 'In drie uur kunnen we zo 10 tot 12 liter bloed filteren. Uit de miljarden witte bloedcellen halen we vervolgens de monocytten. Deze voorlopercellen brengen we met groeifactoren in kweek waardoor het dendritische cellen worden. Dat zijn er tussen de 200 miljoen en een half miljard. De overige witte bloedcellen vriezen we in voor latere analyses.'

Voordat de patiënt de dendritische cellen terugkrijgt, worden ze geladen >>

<< met weefsel-specifieke eiwitten. Daarna moeten de dendritische cellen nog worden geactiveerd. Als je de dendritische cellen niet goed activeert, leidt het eerder tot tolerantie dan tot activering van het immuunsysteem. Voor het immuunsysteem geldt: altijd remmen tenzij. Dat tenzij moeten wij opwekken. Normaliter vindt activering plaats door stoffen die uit bacteriën of virussen komen. Met cytokinen en zogeheten "Toll-like receptorliganden" bootsten we dit na.'

Figdor werkt voornamelijk met gekweekte dendritische cellen. 'De dendritische cellen van de patiënt zitten in kleine hoeveelheden overal in weefsels. Die kun je er lastig uithalen. Toch hebben we een onderzoek lopen waarbij we een subset van deze cellen uit het bloed halen om te zien of deze het beter doen dan gekweekte dendritische cellen. Wellicht is de gekweekte dendritische cel toch niet goed genoeg voor therapeutische toepassing. Hier kom je alleen maar achter door proeven te doen. Allemaal kleine studies om kleine stapjes te maken. Ondanks de enorme hoeveelheid moleculaire kennis weten we nog maar weinig van het immuunsysteem.'

BIOPT

De klinische resultaten met dendritische cellen zijn bemoedigend. 'Bij enkele patiënten hebben we verbazingwekkende resultaten gezien, maar het is allemaal

'We moeten met de allerslechtste patiënten beginnen'

anekdotisch. We moeten beginnen met de allerslechtste patiënten. Bij hen kun je niet te veel verwachten. Daarom kijken we niet alleen of iemand het klinisch beter doet, maar vooral ook of er immunologisch iets gebeurt. Daarvoor hebben we een monitoringtechniek ontwikkeld. Bij patiënten spuiten we ook een klein beetje vaccin onder de huid. Dan treedt er een *delayed type hypersensitivity*-reactie op. In een biopt van de huid zoeken we vervolgens naar T-cellen gericht tegen het tumoreiwit. De patiënten bij wie we deze cellen vinden, leven langer.'

Voor het klinisch onderzoek werkt Figdor samen met radiologen, chirurgen, pathologen, medisch oncologen en hematologen. 'Zij zijn uitermate enthousiast. Alles moet buiten de reguliere patiëntenzorg om. Onze patiënten gingen soms om 06.00 uur 's ochtends door het MRI-apparaat. Toch kunnen we niet te hard juichen als we successen boeken. Onze studies zijn vooralsnog niet gecontroleerd. Daarom bereiden we een multicenter klinische studie voor met 200 patiënten met een melanoom.'

ONDERNEMERS

Een van de redenen waarom er alleen nog maar kleine ongecontroleerde studies zijn gedaan, is dat het duur onderzoek is. Het maken van één vaccin kost ongeveer 12.000 euro per patiënt. 'De industrie is niet geïnteresseerd in tailormade middelen, de zorgverzekeraar betaalt het niet, omdat het nog experimenteel is en het

ziekenhuis heeft geen geld. Het patiëntgebonden onderzoek wordt nu betaald door een groep van Nijmeegse ondernemers en het Koninklijk Wilhelminafonds. De ondernemers doneren in vijf jaar 1,6 miljoen euro. Specifiek om meer patiënten bij het onderzoek te betrekken.'

Dat het bedrag dat bij de NWO-Spinozapremie hoort, bijna even groot is, is toeval. 'Toen de ondernemers dat hoorden, graptten ze al dat hun geld dus niet meer nodig was. Maar voor de 1,5 miljoen euro van NWO heb ik andere plannen. Daarmee wil ik werken aan volgende stappen. Ten eerste wil ik onderzoeken of dendritische cellen van de patiënt in vivo specifiek kunnen worden

geactiveerd door iets in te spuiten. Dat betekent dat je antistoffen tegen specifieke moleculen op de dendritische cel moet hebben waaraan weer stoffen hangen die de immunologische cascade in gang zetten. In het laboratorium en in een proefdiermodel zijn we daar al mee bezig. Maar het duurt zeker nog enkele jaren voordat er ook klinische proeven kunnen worden verricht.'

Een tweede plan is nog verdere toekomstmuziek. 'Eindelijk heb ik geld om een wild idee uit te werken. Via de reguliere kanalen zou ik nooit geld krijgen om te proberen een molecuul te maken dat zich gedraagt als een dendritische cel. Dat is nu het leuke van multidisciplinair onderzoek. Ik hoor en zie dingen die ik binnen de immunologie nooit tegenkom. Ik was uitgenodigd op een bijeenkomst op het *Institute for Molecules and Materials* hier in Nijmegen. Daar werken vooral fysici en chemici. Daar liet iemand een molecuul zien dat uit zichzelf beweegt.'

Figdor, die aan de Universiteit Twente ook deeltijdhoogleraar celbiofysica is, toont vol enthousiasme op zijn computer een filmpje van het molecuul. De bewegingen van het min of meer wormvormige molecuul vertonen duidelijk overeenkomsten met de manier waarop een dendritische cel beweegt. 'Ik ben benieuwd wat het effect is van een dergelijk molecuul dat is beladen met T-cel stimulerende deeltjes. Het is een polymeer. Gewoon een chemische verbinding!' Meer details kan hij niet geven. 'Dat is nog geheim.' ■



Carl Figdor: 'Bij enkele patiënten hebben we verbazingwekkende resultaten gezien, maar het is allemaal anekdotisch.'

De site van het NCLMS vindt u via www.medischcontact.nl/dezeweek.

