

Leerboek kinderoncologie

[Tekst](#)[Bijlagen](#)[Register](#)

8 Therapeutische basisprincipes 2: immunotherapie

M. Boes en F. Meyer-Wentrup

- 1 Inleiding
- 2 Onderdelen van het immuunsysteem
 - 2.1 Aangeboren afweer
 - 2.2 Dendritische cellen
 - 2.3 Verworven afweer
- 3 Adoptieve T-celtherapie
- 4 Antilichamen
- 5 Tumorstoffen
 - 5.1 Tumorstoffen
 - 5.2 Afweeronderdrukkers
- 6 Immuncheckpointantilichamen
- 7 Conclusie
- Literatuur

1 Inleiding

Immunotherapie is de verzamelnaam voor behandelingen die gebruik maken van het specifieke afweersysteem om een bepaalde ziekte te bestrijden. Immunotherapieën tegen kanker maken daarbij over het algemeen gebruik van antilichamen (*antibodies*) die doelgericht worden ingezet tegen specifieke tumorantigenen. Deze therapieën zijn in de afgelopen jaren in hoog tempo tot ontwikkeling gekomen. In de Verenigde Staten en Europa zijn immunotherapieën geïntroduceerd zoals ipilimumab en nivolumab voor gemetastaseerd melanoom, nivolumab voor de meest voorkomende vorm van longkanker en blinatumomab voor acute lymfatische leukemie.

Doordat de kennis over de fundamentele principes van tumorimmunologie snel toeneemt, volgen nieuwe generaties immunotherapieën elkaar snel op. Voorbeelden van immunotherapieën die worden ingezet tegen steeds nieuwe doelwitten op tumorcellen of in de nabije omgeving van de tumor, zijn adoptieve T-celtherapieën waarbij T-cellen buiten het lichaam worden aangepast en vervolgens weer ingespoten worden in de patiënt, tumorstoffen, specifieke antilichamen en combinatietherapieën.

Deze verschillende toepassingen worden nu, op enige achterstand vergeleken met de medische oncologie, ook geïmplementeerd in de kinderoncologie. We zetten ze hieronder kort uiteen en geven ook een beknopte uitleg van het immuunsysteem zodat de lezer de werkingsmechanismen beter kan begrijpen.

2 Onderdelen van het immuunsysteem

2.1 Aangeboren afweer

Het aangeboren immuunsysteem is door de evolutie heen hetzelfde gebleven bij gewervelde en ongewervelde dieren. Het voorziet in snelle, niet-specifieke bescherming tegen ziektekiemen zoals bacteriën en virussen. Het aangeboren immuunsysteem reageert binnen enkele minuten op een infectie, maar is aspecifiek: het heeft geen 'immun geheugen' en herkent een eerder doorgemaakte infectie met dezelfde ziektekiemen dus niet. Het speelt daarom een minder grote rol bij typische 'kinderziekten' zoals mazelen, die men doorgaans maar éénmaal in het leven doormaakt, en bij vaccinaties. Aangeboren immunoreacties zijn echter wel belangrijk om een langdurig sterke afweer te induceren, en dit gebeurt via verschillende routes. De belangrijkste onderdelen van het aangeboren afweersysteem zijn epitheliale barrières (huid en slijmvliezen), patroonherkenningreceptoren (PHR) op afweercellen (monocyten, macrofagen en granulocyten), natural killer cellen (NK-cellen), dendritische cellen, aangeboren lymfoïde cellen en de humorale afweer (complementsysteem en collectines).

Hoofdstukken

Voorwoord

- 1 Inleiding in de kinderoncologie
- 2 Presenterende klachten en verschijnselen
- 3 Diagnostische basisprincipes 1: klinische c
- 4 Diagnostische basisprincipes 2: pathologis
- 5 Diagnostische basisprincipes 3: hematolog
- 6 Diagnostische basisprincipes 4: beeldvorm
- 7 Therapeutische basisprincipes 1: chemoth
- 8 Therapeutische basisprincipes 2: immunot
- 9 Therapeutische basisprincipes 3: radiother

Maak notitie

Het aangeboren afweersysteem wordt aangezet door de activatie van PHR op afweercellen als die een bepaalde patroon van ziektekiemen herkennen. Dit soort moleculaire patronen bevindt zich selectief op ziektekiemen en niet of veel minder op lichaamseigen cellen, en bijvoorbeeld ook op tumorcellen die bepaalde patronen veel meer aanmaken dan gezonde cellen van hetzelfde type. Activatie van de PHR leidt tot een ontstekingsreactie, wat gepaard gaat met warmte, roodheid, pijn en zwelling. Deze ontstekingsreactie wordt in hoofdzaak bewerkstelligd door de zogeheten ontstekingsgerelateerde cytokinen die afweercellen afscheiden om hun alarmboodschap over te brengen op andere afweercellen: zoals tumornecrosefactor (TNF), interferon-gamma en interleukine-1. Als deze cytokinen zich binden aan dendritische cellen, veranderen die cellen zodanig dat ze het verworven afweersysteem activeren waarin het immuungeheugen zich bevindt. De aangeboren afweer activeert dus het verworven immuunsysteem. Daarover meer in [paragraaf 2.3](#).

De aangeboren afweer leunt sterk op monocyten, macrofagen, granulocyten, NK-cellen en aangeboren lymfoïde cellen. Deze cellen zijn vooral goed in het doden van ziektekiemen door ze 'op te eten' en af te breken.

De humorale afweer berust met name op het complementsysteem en op andere plasma-eiwitten zoals de collectines. Het complementsysteem is een cascade van enzymen die in een kettingreactie geactiveerd wordt. De complementeiwitten maken uiteindelijk de ziektekiemen poreus zodat deze een makkelijke prooi worden voor de aangeboren afweercellen. In de strijd tegen kankercellen heeft het complementsysteem echter twee gezichten. Aan de ene kant stimuleert het de afweer tegen tumorcellen, bijvoorbeeld in samenwerking met tumorspecifieke antilichamen (daarover later meer). Aan de andere kant kan de complementcascade ertoe leiden dat zich afweeronderdrukkende cellen vestigen in het micromilie van de tumor. Deze myeloïde onderdrukkercellen oftewel *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC) zijn een belangrijke bron van tumorgeassocieerde onderdrukking van het afweersysteem.

2.2 Dendritische cellen

Dendritische cellen functioneren als het schakelbord tussen aangeboren en verworven afweerreacties. Er zijn diverse subtypes, afkomstig van myeloïde en lymfoïde voorlopercellen, elk met zijn specifieke functie. Veel dendritische cellen bevinden zich vlak onder de opperhuid en de slijmvliezen, en dat is relevant voor hun functie aangezien ze vaak de eerste afweercellen zijn die alarm slaan bij aanwezigheid van ziektekiemen. In eerste instantie, voordat de PHR de aanwezigheid van ziektekiemen signaleren, zijn dendritische cellen voornamelijk stationaire verkenner die de vloeistoffen in hun directe omgeving 'drinken' om ziektekiemen te detecteren. Zodra deze rustige situatie verstoord wordt, begint de dendritische cel zich te ontwikkelen en krijgt ze andere functies. Deze functies hebben vooral te maken met de presentatie van antigeen aan cellen van het verworven afweersysteem, met name T- en B-cellen, die een hoogspecifieke afweerreactie kunnen bewerkstelligen. Aan het celoppervlak van een geactiveerde dendritische cel komen eiwitten tot expressie die betrokken zijn bij de activatie van het verworven immuunsysteem.

Aangezien dendritische cellen de schakel vormen tussen de aangeboren en de verworven afweer, en niet alleen geactiveerd worden door infecties maar ook door tumorcellen, doet men al decennialang onderzoek naar hun mogelijk gebruik bij tumorspecifieke therapie. Daarbij gebruikt men met name dendritische cellen die gekweekt zijn uit monocyten-voorlopercellen, maar de resultaten zijn tot nog toe teleurstellend. Wellicht kan onderzoek met natuurlijke, uit bloed gezuiverde dendritische cellen uiteindelijk uitsluitsel geven of dendritische cellen kunnen worden ingezet bij immunotherapie tegen kanker. Hun rol zal dan vooral zijn de T- en B-cellen van de verworven afweer in de richting van een bepaalde tumor te sturen.

2.3 Verworven afweer

Het verworven immuunsysteem heeft een immuungeheugen en wordt daarom ook wel adaptief genoemd. De meest relevante cellen in dit systeem zijn de T- en de B-cellen, die samenwerken en een breed arsenaal hebben dat hoogspecifiek is en ook immuungeheugen tot stand brengt. T- en B-cellen herkennen fragmenten van ziektekiemen op verschillende wijze.

T-cellen herkennen slechts een heel klein fragment, en dan nog alleen wanneer dit gepresenteerd wordt in de context van een lichaamseigen molecuul, het *major histocompatibility complex* (MHC). Het van de ziektekiem afkomstige fragment zou zonder de 'jas' die MHC eromheen drapeert onherkenbaar zijn voor een T-cel. Het oppervlakte-eiwit op de T-cel dat dit complex van MHC en fragment herkent, is de T-celreceptor (TCR).

B-cellen herkennen iets grotere en complexere fragmenten van ziektekiemen. Ook B-cellen hebben meestal cellen van de aangeboren afweer nodig om deze fragmenten aan te bieden, maar B-cellen zijn minder selectief dan T-cellen, en herkennen de fragmenten verder meteen. Ze doen dit via een oppervlakte-eiwit dat we B-celreceptor (BCR) noemen. Bijzonder aan de BCR is dat dit eiwit ook door B-cellen afgescheiden kan worden in de vorm van een antilichaam met specifieke afweerfuncties. Het kan bijvoorbeeld samenwerken met het complementsysteem om ziektekiemen effectief te laten 'opeten' door afweercellen.

TCR's en BCR's zijn anders dan andere receptoren in het lichaam in die zin dat hun DNA niet volledig vastgelegd is en ook niet overerft. Hun genetische opmaak is een verworven proces, dat somatische recombinatie heet. Verschillende gensegmenten – V, D en J – kunnen nagenoeg toevallig met elkaar worden gecombineerd, ongeveer zoals de schijven in een fruitautomaat, tot een nieuwe TCR of BCR. Dit mechanisme vergroot de diversiteit en specificiteit van de receptoren enorm: een schatting op basis van het aantal betrokken gensegmenten suggereert dat ons lichaam één tot honderd miljoen verschillende TCR's herbergt, ruim voldoende voor alle ziektekiemen die we in ons leven zullen tegenkomen.

3 Adoptieve T-celtherapie

Voor de therapie met T-cellen neemt men eerst T-cellen af van de patiënt, past ze aan in het laboratorium en geeft ze daarna weer terug zodat ze een sterkere tumorspecifieke respons kunnen genereren. De aanpassing in het laboratorium kan inhouden dat extra genetische informatie wordt ingebracht, bijvoorbeeld voor een chimere antigeenreceptor (CAR) of een aangepaste TCR voor een specifieke tumor, of dat een groot aantal tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL) wordt opgekweekt. CAR's zijn tweezijdige receptoren, ze bestaan vaak uit een eiwitdeel dat een tumorfragment herkent (zoals CD19 op leukemiecellen) en een eiwitdeel dat de TCR-signalering aanzet. CAR-T-cellen binden daardoor aan de tumor en activeren vervolgens het immuunsysteem tegen die tumor. Bij een klinische trial in de Verenigde Staten onder 75 volwassenen en kinderen met leukemie ging de ziekte bij ruim de helft van de patiënten in remissie na therapie met CAR-T-cellen.

CAR- en TCR-aanpassing worden steeds vaker gebruikt om lichaamseigen TCR's te activeren die tumorfragmenten herkennen. TIL wordt nog niet breed toegepast, ook omdat de uitgroei protocollen om voldoende cellen voor een effectieve therapie op te kweken nog niet gestandaardiseerd zijn. Het onderzoek naar TIL is vooral gericht op melanoompatiënten.

4 Antilichamen

Monoklonale antilichamen (mab) worden al langer gebruikt in kankerbehandelingen. Deze producten van B-cellen, eigenlijk de afgescheiden vorm van de BCR, kunnen zeer specifieke tumorfragmenten herkennen en daar de afweer stimuleren. Ze hebben ruwweg de vorm van de letter Y, waarvan de bovenkant specifiek kan binden aan tumorspecifieke structuren en de onderkant een signaal kan doorgeven dat afweercellen of humorale stoffen zoals complement mobiliseert.

Afhankelijk van de subklasse en bouw van het mab is de werking verschillend. Sommige mab's faciliteren de antitumoractiviteit door zich aan de tumor te binden, zodat NK-cellen in staat zijn de tumor te doden. Dit type heet antilichaamafhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit oftewel *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC). Een ander type mab versterkt de fagocytose van tumoren en leidt tot antilichaamafhankelijke celgemedieerde fagocytose oftewel *antibody-dependent cellular phagocytosis* (ADCP). Weer andere types activeren de humorale afweer tegen tumorcellen (*complement-dependent cytotoxicity*).

Monoklonale antilichamen kunnen echter ook rechtstreeks de dood van tumorcellen bewerkstelligen. Sommige doen dat door na binding aan de tumorcelmembraan bepaalde celfuncties te stimuleren of te remmen. Er zijn ook mab's waaraan een chemotherapeutikum kan worden gekoppeld dat de tumorcel doodt nadat het mab zich aan de cel gebonden heeft.

Monoklonale antilichamen die in de kinderoncologie gebruikt worden, zijn onder andere rituximab (anti-CD20, non-hodgkinlymfoom), dinutuximab (anti-GD2, neuroblastoom) en gemtuzumab (anti-CD33, acute myeloïde leukemie).

5 Tumovaccins

Vaccins wekken een respons van de verworven afweer op (het daadwerkelijke immuniseren) door slechts een fragment van een ziektekiem aan te bieden. De gevaccineerde persoon wordt daar doorgaans niet ziek van. Bij de griep prik hebben de meeste mensen binnen twee weken na toediening van verzwakt influenzavirus voldoende beschermende antilichamen tegen het virus. Tumovaccins werken op soortgelijke wijze, ook deze stimuleren de productie

van antilichamen door B-cellen en de activatie van T-cellen. Een verschil is echter dat bij vaccinatie voor een tumor een reeds bestaande ziekte genezen moet worden en niet een ziekte die de patiënt eventueel zou kunnen krijgen.

Voor tumorvaccins is het met name relevant de juiste fragmenten te identificeren die tumorcellen kenmerken ten opzichte van gezonde cellen. Het risico bestaat dat mab tegen tumorfragmenten of geactiveerde T-cellen ook binden aan gezonde cellen, wat een ongewenste afweerreactie zou bewerkstelligen, een auto-immuunrespons. Deze complicatie kan te verkiezen zijn boven tumorgroei, al zal er zelden sprake zijn van een vrije keuze. Bij patiënten met melanoom is het ontstaan van witte vlekken in de huid (vitiligo) een bijwerking van immunotherapie; bij patiënten met vitiligo is de prognose iets gunstiger: het is een aanwijzing dat de immunotherapie in elk geval pigmentcellen opruimt, dus wellicht ook het melanoom.

5.1 Tumorantigenen

Tumorantigenen worden opgedeeld in twee groepen: tumorgeassocieerde antigenen (TAA) die zich in beperkte mate ook in gezonde cellen bevinden, en tumorspecifieke antigenen (TSA), specifieke eiwitten die ontstaan door genetische veranderingen in de tumor en die afwezig zijn in gezonde cellen. Bij kinderen komen TSA minder vaak voor dan bij volwassenen, tenzij er sprake is van afwijkingen in de natuurlijke DNA-reparatieprocessen. TSA zijn namelijk gerelateerd aan mutaties in het DNA die in het algemeen verband houden met een langere levensduur en met externe factoren zoals blootstelling aan UV-licht en sigarettenrook. Overigens verschilt het relatieve aandeel van TSA en TAA ook bij volwassenen per type kanker.

5.2 Afweeronderdrukkers

Het lastige van tumorvaccins is dat ze vaak maar weinig tumorspecifieke T-cellen aanwakkeren of simpelweg onvoldoende reactief zijn tegen het tumorfragment. Daarom is vaccinatie tot nu toe maar matig succesvol om tumorregressie in patiënten te induceren. Het kan zijn dat de T-cellen zelf niet potent genoeg zijn en dat hun werking in de nabijheid van de tumor soms onderdrukt wordt door bijvoorbeeld MDSC. Tumoren ontwikkelen verschillende strategieën om afweercellen te ontwijken. Zo kunnen ze cytokinen en moleculen aanmaken die afweercellen remmen, of de aanmaak van MHC-eiwitten verminderen zodat T-cellen tumorspecifieke antigenen niet meer kunnen herkennen.

De interactie tussen tumoren en het immuunsysteem is dus zeer dynamisch. Tumorvaccins zijn een hoopgevende strategie, maar ook hiervoor is er nog geen gestandaardiseerd protocol.

6 Immuuncheckpointantilichamen

Immuuncheckpointantilichamen zijn een grote doorbraak in de immunotherapie. Deze immunotherapie blokkeert eiwitten op tumorcellen die T-cellen remmen. Het 'remmen van de rem' leidt tot een sterke afweerreactie tegen de tumor en kan zelfs een auto-immuunrespons veroorzaken. De twee meest toegepaste immuuncheckpointantilichamen op dit moment zijn ipilimumab (CTLA-4-blokkade) en nivolumab (PD1-blokkade), maar er zijn in deze groep veel nieuwkomers op de markt. De genoemde mab's hebben inmiddels voor verschillende kankersoorten (melanoom, long-, nier- en blaaskanker) de overleving duidelijk verbeterd en worden nu breed toegepast in meerdere kankersoorten. De doelwitten CTLA-4 en PD1 zijn het resultaat van tientallen jaren van fundamenteel immunologisch laboratoriumonderzoek in muizen. Immuuncheckpointantichaambehandeling wordt soms als monotherapie toegepast en soms samen met een tumorvaccin. Bekende bijwerkingen zijn auto-immuunklachten zoals colitis, hepatitis en longontsteking. Deze zijn vaak goed behandelbaar.

Ook in de kinderoncologie wordt de behandeling met immuuncheckpointantilichamen getest, bijvoorbeeld bij patiënten met solide tumoren en lymfomen. Het is de verwachting dat checkpointblokkerende antilichamen op den duur ook ingang zullen vinden in klinische protocollen van de kinderoncologie.

7 Conclusie

Tumorimmunologie en immunotherapie bij kanker worden al decennialang onderzocht. Sinds kort plukken we de vruchten in de vorm van een nieuw type klinische behandelingen. Immunotherapieën verbeteren de klinische uitkomsten van melanoom, longkanker, lymfoom en leukemie, en enkele hebben al hun plaats veroverd in behandelingsprotocollen voor volwassenen.

Parallel aan de vorderingen in de klinische behandeling zijn er nieuwe ondersteunende laboratoriumtechnieken ontwikkeld zoals *high throughput sequencing* van DNA en RNA, en gestroomlijnde celweektechnieken, waaruit immunotherapieën voor nieuwe groepen patiënten voortkomen (inclusief kinderen) en die onderzoek naar nieuwe biomarkers in reeds bestaande therapieën mogelijk maken.

Kernpunten

- Immunotherapie maakt gebruik van verschillende aangrijpingspunten binnen het immuunsysteem.
- Tumoren bij kinderen hebben doorgaans minder tumorspecifieke antigenen dan tumoren in volwassenen. Immunotherapieën die alleen op dit soort antigenen aangrijpen, zullen daarom minder succesvol zijn bij kinderen.
- De effectiviteit van immunotherapieën verschilt per type kanker en ook per patiënt.
- Soms kunnen immunotherapieën in combinatie tot een optimaal resultaat leiden.

Literatuur

- Bol KF, Schreiber G, Gerritsen WR, et al. [Dendritic cell-based immunotherapy: State of the art and beyond](#). Clin Cancer Res 2016;22:1897-906.
- Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. [Immunological mechanisms underneath the efficacy of cancer therapy](#). Cancer Immunol Res 2016;4:895-902.
- Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, et al. [Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy](#). Nat Rev Cancer 2017;17:286-301.
- Majzner RG, Heitzeneder S, Mackall CL. [Harnessing the immunotherapy revolution for the treatment of childhood cancers](#). Cancer Cell 2017; 31:476-85.
- Schumacher TN, Schreiber RD. [Neoantigens in cancer immunotherapy](#). Science 2015;348:69-74.