

Drie experts over de stand van zaken

De hobbelige weg naar een kankervaccin

Wetenschappers werken al sinds de jaren 1990 aan kankervaccins voor de behandeling van kanker, maar de weg ernaartoe is lang.

De opdracht is simpel: spoor de afwijkende kankercellen op en schakel ze uit. In theorie een standaard taak voor het immuunsysteem. Bij kankercellen is het DNA dusdanig gewijzigd dat hun uiterlijk verandert; ze krijgen afwijkende eiwitten aan hun buitenkant. Hierdoor zouden afweercellen ze makkelijk moeten herkennen. Toch gaat het lang niet altijd goed. Tumoren weten op slinkse wijze het immuunsysteem te ontwijken of tegen te werken.

Kankervaccins kunnen daarbij helpen. Zij wijzen het immuunsysteem op de afwijkende eiwitten van kankercellen en zorgen zo dat het afweersysteem alsnog de opdracht volbrengt. Groot voordeel is dat de behandeling geen schade aanricht aan gezonde cellen, zoals chemotherapie of bestraling wel doen. Zo zijn er nauwelijks bijwerkingen.

De vaccins werken op verschillende manieren. Enerzijds zijn er vaccins die bestaan uit (delen van de) kankercellen. Zo kunnen wetenschappers bijvoorbeeld tumoreiwitten in het lab namaken. De patiënt krijgt die nagemaakte eiwitten als vaccin ingespoten waarna de afweercellen aan de slag gaan. Of het vaccin bevat een stukje genetisch materiaal van de tumor dat de cellen van de patiënt een bouwplan voor de aanmaak van een aantal tumoreiwitten levert. Het lichaam maakt dan zelf de tumoreiwitten aan om aan de afweercellen te presenteren.

Anderzijds zijn er vaccins bestaande uit afweercellen. Hiervoor halen artsen een type immuuncellen, de dendritische cellen, van de patiënt uit zijn bloed. Die cellen worden in het lab in aanraking gebracht met een aantal kankereiwitten. Deze getrainde cellen gaan vervolgens weer terug het lichaam in en presenteren daar de eiwitten aan andere afweercellen: de T-cellen. Dat zijn de soldaten die in de aanval gaan en de kankercellen opruimen.

De vaccins kunnen als behandeling van de tumor ingezet worden, of alleen als middel om te voorkomen dat een tumor terugkeert. In dat laatste geval krijgt een patiënt bijvoorbeeld eerst een operatie, chemotherapie of bestraling, gevolgd door het vaccin. Alle type vaccins genereren een geheugen tegen de kanker. Dreigen cellen opnieuw te ontspreiden, dan grijpen de soldaten direct in.

Reddingsboei

In het Nijmeegse Radboudumc werkt Jolanda de Vries aan een dendritisch celvaccin voor huidkanker. Toen in 2017 bekend werd dat dit vaccin uit de basisverzekering vergoed werd, stond de telefoon in het Nijmeegse lab een tijdje roodgloeiend. Patiënten konden het alleen nog in studieverband krijgen, maar wilden zich daarvoor graag aanmelden. 'Veel mensen met kanker zijn teleurgesteld dat hun lichaam hen in de steek heeft gelaten', zegt De Vries. 'Het mooie aan vaccins is dat je het lichaam helpt het zelf



Anne van Kessel

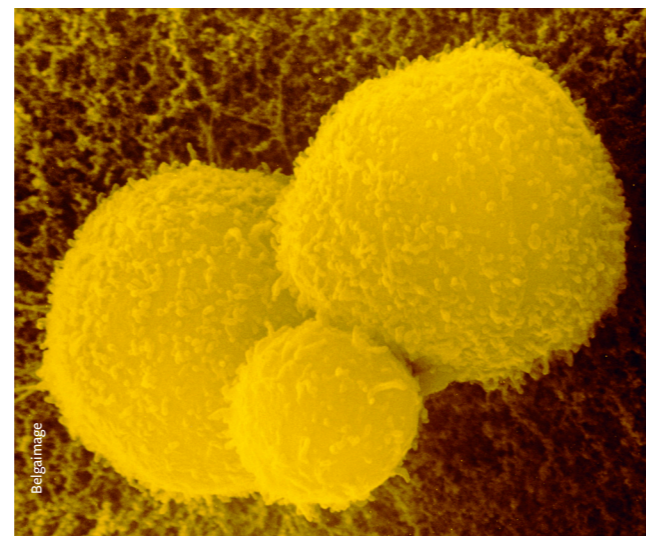
is bioloog en freelancejournalist.

Een kankervaccin biedt het voordeel dat de behandeling geen schade aanricht aan gezonde cellen. Wereldwijd lopen er momenteel ruim 1.500 studies naar een kankervaccin.

ANDERE VORMEN VAN IMMUNOTHERAPIE

Naast kankervaccins bestaan andere vormen van immuuntherapie. Zo zorgen checkpointremmers dat een soort afweercellen, de T-cellen, niet langer geremd worden en beter in staat zijn kankercellen te doden. Het middel kan bij verschillende kankersoorten werken, zoals bij longkanker en melanoom. Bij sommige patiënten werken de medicijnen erg goed en verlengen ze het leven met maanden tot zelfs jaren. Nadeel is dat de behandeling erg duur is en vaak niet te voorspellen is bij wie het werkt. Hematoloog Tessa Kerre van het UZ Gent doet onderzoek naar CAR-T-celtherapie voor patiënten met leukemie. Bij deze behandeling worden T-cellen uit het bloed van de patiënt gefilterd. Die cellen worden in het lab genetisch aangepast, waardoor ze receptoren krijgen die specifieke kankereiwitten herkennen én waardoor ze actiever worden. De hergeprogrammeerde cellen gaan via een infuus terug naar de patiënt. 'We maken echt renpaarden van de T-cellen', zegt Kerre. Nadeel van de behandeling is dat die erg duur is: zo'n 300.000 euro per patiënt. En dan is er nog de TIL-behandeling voor patiënten met uitgezaaide huidkanker. Daarbij wordt, net als bij CAR-T-therapie steeds een individueel medicijn gemaakt. Uit een stukje tumor halen onderzoekers T-cellen die ze in het lab vermenigvuldigen en actiever proberen te maken. Ze passen de cellen niet aan, zoals bij CAR-T-therapie. De gedachte is dat sommige afweercellen wel in staat zijn de tumor aan te vallen, maar dat zij met te weinig zijn. Door die cellen sterk te vermenigvuldigen, kunnen ze de tumor beter de baas, is het idee. De methode slaat bij ongeveer de helft

van de patiënten aan, en bij een klein deel verdwijnen de kankercellen volledig. De behandeling kost ruim 88.000 euro.



Een T-cel valt twee grote kankercellen aan. Na het contact ondergaat de tumorcel structurele veranderingen en sterft uiteindelijk. De tumorcel kan zich wel verdedigen door een beschermende barrière te vormen.

weer op te lossen. Dat idee spreekt patiënten aan.'

Patiënten zien de nieuwe behandelvorm als een potentiële reddingsboei, maar of dat terecht is, is nog niet te zeggen. Wereldwijd lopen er momenteel ruim 1.500 studies naar een kankervaccin, waaronder in Nederland en België. Ondanks al dat werk zijn er tot nu toe twee vaccins goedgekeurd voor behandeling van kankerpatiënten. De eerste is het tuberculosevaccin BCG dat per toeval ook bleek te werken bij mensen met blaaskanker. Het tweede is een vaccin voor prostaatkanker dat de Europese medicijnautoriteit (EMA) in 2015 weer van de markt haalde omdat het te duur was en de overlevingswinst te klein. Wie het overzicht van Amerikaanse kankervaccinonderzoeken op ClinicalTrials.gov bekijkt, ziet dat er regelmatig studies worden afgebroken omdat de geteste vaccins toch niet effectief blijken.

Vorig jaar liet het Amsterdam UMC na onderzoek bij honden weten 'een belangrijke stap te hebben gezet

om tot een kankervaccin voor mensen te komen'. Het persbericht werd breed opgepikt door de media en de *Telegraaf* berichtte dat 'wetenschappers denken een stuk dichterbij een vaccin te zijn dat de overlevingskansen van bijna alle vormen van kanker bij mensen vergroot'.

Maar die stap naar de mens is nog ver weg. De Amsterdamse publicatie in tijdschrift *Nature Communications* beschrijft de resultaten van onderzoek naar de behandeling van enkele honden met blaaskanker. De onderzoekers deden nog geen patiëntenonderzoek. Laat staan dat er bijna een vaccin is dat werkzaam is voor bijna alle vormen van kanker. 'Als onderzoekers zo groots dromen zijn ze vaak net voorbij de start', schreef hoogleraar translationele epidemiologie Cecile Janssens in een column voor *NRC* over de studie. 'Dan lijken ze met de resultaten van hun basaal-wetenschappelijke laboratoriumexperimenten een stuk dichterbij, maar is de eindstreep nog heel ver weg.'

De Vries is dat met haar eens: 'Dat we met één vaccin alle types tumoren

kunnen oplossen, geloof ik niet.' Ook bij De Vries' eigen onderzoek is die eindstreep nog niet in zicht. De hoogleraar immunologie publiceert binnenkort de resultaten van het eerste onderzoek met patiënten. 'Ik kan daar nog niet zoveel over zeggen, maar ik heb de vlag niet buiten hangen.'

Oude knollen en renpaarden

Hoe kan het dat zoveel onderzoeken op niets uitlopen en dat het zo lang duurt voordat er een vaccin is? Hematoloog Tessa Kerre van het UZ Gent heeft wel een idee. Ze wijst erop dat bij veel kankerpatiënten de immuncellen niet goed genoeg werken, bijvoorbeeld door eerdere behandelingen of omdat de kankercellen de immuncellen onderdrukken. 'Bij vaccinatie stimuleer je diezelfde immuncellen om eiwitten te herkennen. Je zweept ze wel op, maar aan de cellen zelf doe je niets.' Ze vergelijkt de cellen met paarden. 'Je hoopt op gespierde snelle renpaarden, maar bij kanker zijn het vaak oude verzwakte knollekes geworden die niet veel meer kunnen. Een vaccinatie is alsof je

zo'n verzwakt dier wat hormonen geeft. Je kunt ze opzweepen, maar het blijven oude knollen, ze zullen nooit de spierkracht van een top renpaard krijgen.'

De Vries is het met Kerre eens dat wetenschappers te lang hebben gedacht dat ze er wel zouden zijn als ze het immuunsysteem zouden stimuleren. 'Ik denk dat we veel meer aan combinaties van medicijnen en vaccins moeten denken.' Als afweercellen in de aanval gaan, trapt het lichaam tegelijkertijd op de rem om te voorkomen dat het immuunsysteem op hol slaat. 'Bij kanker moeten we de rem wat meer loslaten, door bijvoorbeeld tegelijk met een vaccin een medicijn te geven die dat veroorzaakt. Als we dat doen, zullen we sneller resultaten boeken.'

Een van de lastigste vragen die onderzoekers moeten bepalen, is op welke eiwitten een vaccin zich moet richten. Een kankercel kan honderden afwijkende eiwitten hebben. Idealiter richt een vaccin zich op de exemplaren die de sterkste afweerreactie oproepen, maar welke zijn dat? 'We weten van veel kankertypes welke groep eiwitten bij de meeste patiënten met dit type kanker voorkomen', legt biomedisch wetenschapper Damya Laoui van de Vrije Universiteit Brussel uit. Het nadeel daarvan is dat elke tumor van iedere patiënt anders is en de eiwitten af kunnen wijken. 'Welke eiwitten je moet presenteren, is daarom vaak een raadsel. Als je de verkeerde eiwitten presenteert, krijg je geen goede soldaten.'

Persoonlijke vaccins

Daarom zou het volgens Laoui beter zijn om voor iedere patiënt een persoonlijk vaccin te maken. 'Dat is veel efficiënter.' De Duits-Turkse wetenschappers Ugur Sahin en Özlem Türeci die het eerste coronavaccin ontwikkelden met hun bedrijf BioNTech, werkten voor de pandemie al

aan de ontwikkeling van persoonlijke kankervaccins. Begin dit jaar kondigden ze aan met de Britse overheid samen te gaan werken aan vaccins voor tienduizend kankerpatiënten. Het echtpaar denkt dit voor 2030 te bereiken, vertelden ze in oktober vorig jaar in een interview met de BBC.

'Natuurlijk is de persoonlijke aanpak een slimme manier om vaccins effectiever te maken', zegt De Vries. 'Maar ik vind het ook lastig. Ik weet namelijk niet of we dit kunnen doen voor alle patiënten met kanker.' Ze refereert aan de kosten. Die lopen al snel op tot tienduizenden, zo niet honderdduizenden euro's, schat De Vries. 'Dan kunnen we straks iedereen genezen, maar kan niemand meer eten.' En daarnaast is de tijdsinvestering groot. Bij persoonlijke vaccins is ieder vaccin uniek omdat je per patiënt kiest op welke eiwitten het vaccin zich moet richten. 'Dat kunnen we in het lab bepalen, maar het kost wel veel tijd.' Bovendien moet je per vaccin de productie opnieuw starten.

Op dat tijdprobleem denkt Laoui iets gevonden te hebben. Zij werkt al een paar jaar aan een dendritische celvaccinatie die het net anders aanpakt. Haar aanpak geeft goede resultaten in muizen en zal binnenkort op patiënten worden uitgetest. Het idee is als volgt. Nadat artsen de tumor hebben verwijderd, halen ze de dendritische cellen uit de tumor, en dus niet uit het bloed zoals het team van De Vries doet. In het lab doen de onderzoekers verder niets meer met de cellen en daarna geven ze ze terug aan de patiënt in de vorm van een vaccin. 'In het lichaam gaan ze naar de lymfeknopen, waar ze het geheugen van het afweersysteem activeren. Zo voorkomen ze de terugkeer van de tumor.'

'Het grote voordeel daarvan is dat deze cellen in het lichaam zélf alle kennis opdoen over de tumor van de patiënt', legt Laoui uit. In de tumor nemen de dendritische cellen dode

KANKER VOORKOMEN

Naast vaccins voor de behandeling van kanker zijn er ook vaccins die kanker voorkomen. Zo zijn er drie vaccins die infectie met het Humaan Papilloma Virus (HPV) tegengaan en zo onder andere beschermen tegen de ontwikkeling van baarmoederhalskanker en peniskanker.

Het hepatitis B-vaccin beschermt tegen infectie door het hepatitis B-virus en kan de ontwikkeling van leverkanker helpen voorkomen. Hoogleraar Jolanda de Vries werkt in Nijmegen aan een vaccin dat kanker moet voorkomen bij mensen met het syndroom van Lynch. Zij hebben een erfelijke aanleg voor darmkanker, waardoor de kans dat zij darmkanker ontwikkelen ongeveer tachtig procent is. Voor de gemiddelde Nederlander of Belg is dit vijf procent. Bovendien ontstaat darmkanker bij mensen met het syndroom al veel eerder in hun leven. 'We hebben inmiddels een groep mensen gevaccineerd, maar hebben nog geen resultaten. Dat komt omdat je deze groep behoorlijk lang moet volgen om zeker te weten dat je kanker hebt voorkomen.'

tumorcellen op en daardoor beladen ze zichzelf met tumoreiwitten. 'Het zijn goedwerkende immuncellen die de tumor weten te vinden. Wij hoeven ze niet meer in het lab te trainen of manipuleren, waardoor ze veel beter overleven en we veel tijd besparen.'

Hoop

Alle drie de experts zien de toekomst optimistisch, maar waarschuwen dat we er nog niet zijn. Voorlopig zijn er geen nieuw ontwikkelde kankervaccins. En zelfs als die er wel waren, betekent dat nog niet dat patiënten genezen. Hematoloog Kerre: 'Ik zal dat woord nooit uitspreken. Ik zeg patiënten dat ze in remissie zijn, meer garantie kan ik niet geven. De behandelingen worden beter en daarmee wordt de kans dat de ziekte terugkomt steeds kleiner. Maar de kans zal helaas nooit nul zijn.' De Vries: 'Binnen ons huidkankeronderzoek halen we mooie resultaten. Zo hebben we patiënten die een levensverwachting hadden van een paar maanden, maar die nu al langdurig helemaal schoon zijn. Die resultaten kunnen we niet garanderen, maar je kunt niet verbieden dat mensen hoop hebben.' n

'Het mooie aan vaccins is dat je het lichaam helpt het zelf weer op te lossen'