

CHAPTER 10

Nederlandse samenvatting

Om uit te groeien tot een kwaadaardige tumor met uitzaaiingen moeten kankercellen een aantal karakteristieken verwerven. Eén daarvan is het vermogen om angiogenese, dat wil zeggen bloedvat-nieuwvorming uit bestaande bloedvaten om de tumorcellen te voorzien van voeding en zuurstof, te induceren. Een andere eigenschap is de inductie van tumor-immuunsuppressie, dat wil zeggen het onderdrukken van het immuunsysteem van de patiënt, zodat deze de tumor niet meer aan kan vallen. Een belangrijke cel van het immuunsysteem die onderdrukt wordt in zijn ontwikkeling en activatie, is de dendritische cel (DC), waarvan er twee soorten beschreven zijn: myeloïde en plasmacytoïde DC. DC kunnen tumoreiwitten opnemen en presenteren aan T-cellen, die uiteindelijk specifiek de kankercellen zouden moeten vernietigen. In het inleidende **hoofdstuk 1** beschrijven we de twee processen van angiogenese en tumor-immuunsuppressie afzonderlijk en hoe ze samenhangen. Kankercellen produceren groeifactoren die tegelijkertijd de angiogenese stimuleren en de ontwikkeling van DC remmen. Een belangrijk voorbeeld hiervan is *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Daarnaast is bekend dat voorlopercellen van DC onder invloed van de tumor kunnen bijdragen aan angiogenese door het produceren van stimulerende groeifactoren of door zich te gaan gedragen als een bloedvatcel. Tevens is bekend dat afweercellen minder makkelijk vanuit de circulatie de tumorweefsels kunnen binnendringen, omdat de bloedvaten in en rond de tumoren minder eiwitten op het oppervlak hebben waaraan afweercellen zich kunnen binden. Dit zou de afweerreactie tegen de tumor kunnen hinderen. De omgekeerde correlatie tussen de afweerreactie van het lichaam tegen de tumor en angiogenese is het onderwerp van dit proefschrift. Een beter begrip van deze correlatie zou de ontwikkeling van meer effectieve anti-kanker behandelingswijzen kunnen bevorderen.

Nadat het belang van angiogenese voor de tumorgroei was onderkend, zijn klinische behandelingen gericht tegen angiogenese ontwikkeld. Hiertoe behoren ook de tyrosine kinase (TK) remmers van VEGF receptoren (VEGFR). VEGF receptoren zijn de belangrijkste receptoren op de bloedvatcellen die uiteindelijk zorgen voor deling en uitgroei van deze cellen. Door het activerende eiwit (tyrosine kinase) van deze receptoren te remmen wordt beoogd de angiogenese te onderdrukken. Bij volwassenen is angiogenese niet meer geactiveerd, behalve in tumorweefsels. De gedachte was dat TK remmers van VEGFR zonder veel bijwerkingen zouden zijn, omdat het specifiek op tumorweefsel zou aangrijpen. Nu TK remmers van VEGFR veel in de kliniek gebruikt worden, wordt duidelijk dat er toch specifieke en eigenaardige bijwerkingen van deze behandeling kunnen optreden. In **hoofdstuk 2**

worden deze bijwerkingen en hun behandeling beschreven. Tevens bespreken we hoe de effectiviteit van de TK remmers op de tumoractiviteit het beste gemeten kan worden. Een mogelijkheid om de effectiviteit te vergroten van TK remmers van VEGFR, is om deze te combineren met andere anti-kanker behandelingen. **Hoofdstuk 3** beschrijft de achterliggende gedachte om TK remmers van de VEGFR te combineren met TK remmers van de epidermale groeifactor receptor (EGFR). Deze laatste receptor bevindt zich onder andere op kankercellen zelf en is daar verantwoordelijk voor celdeling, overleving en angiogenese. Resistentie van kankercellen tegen TK remmers van EGFR kan worden doorbroken door deze te combineren met TK remmers van VEGFR. **Hoofdstuk 4** beschrijft een klinische studie waarin een TK remmer van VEGFR, cediranib, gecombineerd wordt met een TK remmer van EGFR, gefitinib. Deze studie had als hoofddoel om de veiligheid van deze combinatie te onderzoeken. De resultaten laten zien dat deze combinatie over het algemeen goed werd verdragen. De meest frequente bijwerkingen waren diarree, hoge bloeddruk, verminderde eetlust en moeheid. De maximale dosering van cediranib die nog veilig gecombineerd kan worden met gefitinib (250 of 500 mg), is 30 mg per dag. Ook de resultaten met betrekking tot de anti-tumor effectiviteit van deze combinatie waren veelbelovend, in het bijzonder in de patiënten met nierkanker. In 33% van de patiënten met nierkanker was er sprake van een significante afname van de tumorgrootte.

Omdat er een belangrijke wisselwerking bestaat tussen angiogenese en tumor-immuunsuppressie, hebben we in het tweede deel van het proefschrift onderzocht of anti-angiogene behandeling middels TK remmers van VEGFR de onderdrukte ontwikkeling van DC kon tegengaan. In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of cediranib, een TK remmer van zowel VEGFR als twee andere receptoren, *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) en cKIT, de onderdrukte DC ontwikkeling kon bevorderen in patiënten met kanker. We bevestigen dat de ontwikkeling van DC in patiënten met kanker gestoord is, aangezien er minder myeloïde en plasmacytoïde DC en meer onrijpe voorloper cellen en myeloïde suppressor cellen (MSC) in de circulatie aanwezig waren dan bij gezonde vrijwilligers. Hoewel wordt aangenomen dat VEGF hierin een belangrijke, onderdrukkende rol speelt, konden we niet aantonen dat myeloïde of plasmacytoïde DC in frequentie toenamen wanneer de patiënten werden behandeld met cediranib. Wel zagen we een lichte, maar niet significante, daling van potentiëel suppressieve voorlopercellen, de MSC. **Hoofdstuk 6** beschrijft een studie waarin we onderzochten of een andere TK remmer van VEGFR, sunitinib, die ook PDGFR, cKIT en FLT-3 remt, de DC

ontwikkeling in patiënten met nierkanker kan bevorderen. Behandeling met sunitinib resulteerde in een verlaging van immuunsuppressieve witte bloedcellen en een relatieve stijging van immuunstimulerende myeloïde DC. De tegengestelde uitkomsten van hoofdstuk 5 en 6 kunnen verklaard worden door de gebruikte medicijnen (cediranib versus sunitinib) of door de onderzochte patiënten populatie. In hoofdstuk 5 wordt een patiënten populatie onderzocht met verschillende tumoren, welke hun eigen typische productie van verschillende immuunsuppressieve groeifactoren kunnen hebben, en in hoofdstuk 6 wordt slechts één type kanker onderzocht, te weten nierkanker, met wellicht een meer uniform profiel van uitgescheiden suppressieve factoren.

In het volgende deel van het proefschrift wordt onderzocht of er meerdere aangrijpingspunten in kankercellen te vinden zijn waartegen een anti-angiogenese en/of immuuntherapie ontwikkeld kan worden. In **hoofdstuk 7** onderzochten we of ganglioside GM3 of signaling transducer and activator of transcription-3 (STAT3), beide betrokken bij zowel angiogenese als tumor-immuunsuppressie, een doelwit zou kunnen vormen in de behandeling van longkanker. Gangliosiden zijn celmembraan-gebonden glycosphingolipiden die betrokken zijn bij zowel fysiologische cellulaire processen als bij de ontwikkeling en groei van tumoren. STAT3 reguleert de omzetting van extra-cellulaire signalen naar het intracellulair aanzetten van bepaalde (immuunsuppressieve) genen in de celkern. Voortdurend actief STAT3 heeft een belangrijke rol in de vorming en groei van kankercellen. Het blijkt dat zowel GM3 als actief STAT3 veelvuldig en in grote hoeveelheden aanwezig zijn in longkanker. Daarnaast hebben we gekeken of beide ook geassocieerd zijn met angiogenese of infiltratie van DC in longkanker. Actief STAT3 had geen associatie met angiogenese of DC infiltratie. GM3 was ook niet geassocieerd met angiogenese, maar was wel geassocieerd met DC infiltratie: in longkanker met een hoge expressie van GM3 waren minder uitgerijpte DC aanwezig. Een aanwijzing dat GM3 betrokken is bij de onderdrukking van het immuunsysteem door longkanker. In de literatuur worden de eerste resultaten van de behandelingen gericht tegen gangliosiden, waaronder GM3, reeds beschreven. Onze bevindingen lijken aan te tonen dat interferentie met GM3 mogelijk kan leiden tot betere infiltratie van longtumoren met rijpe DC. Dit zou de anti-tumor immuniteit kunnen bevorderen. In **hoofdstuk 8** wordt onderzocht of er een plaats is voor een therapie gericht op betere DC ontwikkeling bij patiënten met glioblastoom, een agressieve en letale vorm van hersenkanker. Immuuntherapie is een veelbelovende therapie bij deze vreselijke ziekte. Echter, bij een aantal glioblastoompatiënten die met immuuntherapie behandeld worden, wordt geen afweerrespons tegen de tumor

gevonden. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de tumor remmende factoren produceert die het succes van immunotherapie in de weg staan. Hoofdstuk 8 laat zien dat interleukine-6 afkomstig van glioblastoom een belangrijke remmende factor voor DC ontwikkeling is. Immunotherapie gecombineerd met therapie tegen interleukine-6 zou daarom de effectiviteit van deze behandeling kunnen vergroten.

In dit proefschrift is de wisselwerking tussen en de co-regulatie van angiogenese en tumor-immuunsuppressie onderzocht. Hoewel meer onderzoek nodig is om de achterliggende processen volledig te begrijpen, hebben we bewijs aangevoerd dat anti-angiogene therapie een belangrijke aanvulling kan zijn op immunotherapie. Cediranib heeft de potentie om immuunsuppressieve MSC te verlagen en sunitinib verhoogt de aantallen van immuunstimulerende myeloïde DC. Beide middelen verschaffen zo randvoorwaarden waarbinnen immunotherapie mogelijk meer effectief zou kunnen zijn. Uiteindelijk zullen grote en gerandomiseerde klinische studies die immunotherapie combineren met anti-angiogenese behandelingen, moeten uitwijzen of de overleving van patiënten met kanker inderdaad verbeterd kan worden.