

Titel proefschrift: Developing novel strategies for treating esophageal cancer: Dendritic Cells immunotherapy, T cell responses and an exploration of the tumor microenvironment.

Door: Francesca Milano

Promotiedatum: 9 oktober 2007

Promotor: Prof.dr. M.P. Peppelenbosch; afdeling cel biologie; UMCG, Groningen

Co-promotor: Dr. K.K. Krishnadath; afdeling MDL; AMC; Amsterdam

Samenvatting

Antikanker vaccins als behandelwijze voor adenocarcinoma van de slokdarm

Adenocarcinoma van de slokdarm is een extreem agressieve kanker en kent, in de Westerse wereld althans, de snelst stijgende incidentie van alle kankers. Op dit moment blijft in ongeveer de helft van alle patiënten met adenocarcinoom van de slokdarm de ziekte onbehandelbaar terwijl de andere helft operatief wordt behandeld. Desalniettemin kent ook dit laatste cohort een slechte prognose, met een vijfjaars overleving na diagnose van minder dan 20 % in deze patiëntengroep. Het moge duidelijk zijn dat we dringend behoefte hebben aan nieuwe meer efficiënte behandelwijzen.

Immunotherapie met dendritische cellen zou zo'n nieuwe behandelwijze kunnen vormen. In principe lijkt dergelijke therapie veel op conventionele vaccinatie. Dendritische cellen presenteren lichaamsvreemde componenten aan het immuunsysteem en hebben de unieke mogelijkheid om vervolgens een reactie van het immuunsysteem tegen deze lichaamsvreemde eiwitten op te wekken. Als dendritische cellen zo gek te krijgen zouden zijn dat ze componenten van de tumor aan het immuunsysteem zouden presenteren, dan zou het antwoord van het immuunsysteem zich vervolgens tegen de kanker richten en zou de ziekte door het lichaam zelf worden bestreden. Op deze manier zouden dendritische cellen als tumor vaccins kunnen dienen.

Het maken van dergelijke vaccins is echter niet zo simpel. Adenocarcinoma van de slokdarm verschilt van samenstelling van patiënt tot patiënt, wat het ontwikkelen van dergelijke vaccins niet helpt. Bovendien is nog slecht uitgezocht hoe men het effectiefst dendritische cellen aanzet om tumor materiaal aan het immuun systeem te presenteren. Ook is de lokale immunologische omgeving van adenocarcinoma in de slokdarm nog maar slecht in kaart gebracht, terwijl kennis hiervan noodzakelijk is om effectieve anti-kanker vaccins te ontwikkelen. Tenslotte weten we nog maar weinig hoe het combineren van verschillende behandelingen ons kan helpen bij het bestrijden van slokdarmkanker. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift was opgezet deze barrières tegen het ontwikkelen van effectieve anti-kanker vaccinatie uit de weg te ruimen en heeft, nu aan het eind van de rit, er toe geleid dat de toekomst van een dergelijke strategie er rooskleurig uitziet.

Effectieve productie van verbeterde dendritische cellen

Een eerste hindernis op weg naar effectieve vaccinatie tegen slokdarmkanker vormt het verkrijgen van effectieve dendritische cellen. In **hoofdstuk 2** wordt deze barrière

genomen. Dendritische cellen ontstaan uit de opeenvolgende ontwikkeling van monocyten (een celtype dat in grote aantallen in ons bloed aanwezig is) naar onvolgroeide dendritische cellen om uiteindelijk de volwassen dendritische immuunstimulatorische effector cellen te vormen. Klassiek werden voor het maken van kanker vaccins altijd onvolgroeide dendritische cellen opgeladen met tumorcomponenten, na doorgroei tot volwassen dendritische cellen zouden deze componenten dan aan het immuunsysteem gepresenteerd worden. In dit hoofdstuk laat ik zien dat het opladen van monocyten een veel effectievere strategie is, wat de basis vormt voor het verdere werk beschreven in dit proefschrift.

Dendritische cellen zijn in staat om in het immuunsysteem een anti-slokdarmkanker antwoord op te wekken

In **hoofdstuk 3** worden dendritische cellen gemaakt uit het bloed van slokdarmkanker patiënten en worden deze cellen opgeladen met tumor materiaal uit dezelfde patiënt, waarna buiten het lichaam het vermogen van deze cellen om een anti-kanker antwoord van het immuunsysteem op te wekken wordt getest (met behulp van immuun cellen en cultures van het adenocarcinoma van de patiënt). Het blijkt dat de dendritische cellen krachtige anti-tumor activiteit opwekken, de slokdarmkanker kweken worden efficiënt gedood door de met dendritische cellen gestimuleerde immuuncellen. Kweken van normale slokdarm van deze patiënten worden echter met rust gelaten. Deze proeven vormen een bewijs dat anti-tumor vaccins in ieder geval onder laboratorium omstandigheden werken.

Hoe zit het met de tumor omgeving?

Eerdere experimenten met anti-kanker vaccins waren teleurstellend. Vaak wordt gesuggereerd dat de tumor een omgeving voor zich zelf creëert die ongunstig zou zijn voor het immuunsysteem. Deze kwestie wordt onderzocht in **hoofdstuk 4**. Hiertoe werd de omgeving van het adenocarcinoma van de slokdarm nauwkeurig in kaart gebracht. Het bleek inderdaad dat verschillende immuunsysteem onderdrukkende factoren aanwezig waren, samen ook met groeifactoren voor deze kankers. Kennis van deze factoren stelt ons in staat om tumor vaccins te combineren met andere interventies speciaal gericht om de voor de slokdarmkanker zo gunstige omgeving minder aangenaam te maken.

Combinatietherapie lijkt meer effectief

De bovengeschetste mogelijkheid wordt direct getest in **hoofdstuk 5**, waar het vermogen van de HER-2 antagonist Trastuzumab werd getest. Inderdaad bleek dat in HER2-positieve kankercellen Trastuzumab de effectiviteit van het immuunantwoord kan versterken. Ofschoon deze experimenten onder tamelijk kunstmatige omstandigheden werden uitgevoerd, lijken zij wel aan te tonen dat combinatietherapie de aangewezen weg is.

Beter inzicht in het ontstaan van adenocarcinoma van de slokdarm

Het ontwikkelen van nieuwe therapie is uiteraard ook gebaat bij beter inzicht van hoe deze gevaarlijke ziekte tot stand komt. Het is bekend dat de ziekte ontstaat uit zogenaamd metaplastisch epitheel: normaal is het slokdarmepitheel (de eerste barrière

tussen darminhoud en het lichaam) een meerlagig gebeuren, waarin langgerekte cellen liggen. Gedurende het voorstadium van adenocarcinoma verandert deze laag in een enkelvoudig rechthoekig epitheel, iets wat we Barrett's oesofagus noemen. In **hoofdstuk 6** identificeren we het hormoon dat deze overgang bewerkstelligt. Uiteraard biedt dit ons nog aangrijpingspunt voor betere preventie en behandeling van het adenocarcinoma van de slokdarm.

Samenvattend ...

Dit proefschrift geeft nieuwe antwoorden op een aantal vragen waarmee reeds lang geworsteld werd m.b.t. het ontwerpen van nieuwe therapie voor het adenocarcinoma van de slokdarm. De volgende stap zal nu een fase 1 studie waarin onze methodologie direct op de patiënt getest zal worden.