

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/38737> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Goeij, Bart E.C.G. de

Title: Antibody-drug conjugates in cancer

Issue Date: 2016-04-13

Samenvatting in het Nederlands

De gemene deler

Kanker is een verzamelnaam voor ziektes die ontstaan door lichaamseigen cellen waarvan de celdeling is ontspoord. In ons lichaam bevinden zich allerlei verschillende typen cellen die qua uiterlijk en functie erg van elkaar kunnen verschillen. In theorie kan vanuit elk van deze gezonde cellen een kankercel ontstaan. De kans hierop is erg klein, maar wanneer er veranderingen (mutaties) optreden in het DNA van een gezonde cel, kan deze cel transformeren tot een kankercel. Deze mutaties vinden continu plaats en worden meestal door de cel zelf opgespoord en hersteld. Bekende risicofactoren voor kanker zoals roken, ongezond eten en ouderdom vergroten het aantal mutaties in het DNA waardoor de kans ook groter wordt dat er een kankercel ontstaat. Veel van deze mutaties hebben geen gevolgen voor de celdeling waardoor ze geen kwaadaardige gevolgen hebben. Mocht er toch een cel ontstaan met een kwaadaardige mutatie dan gaat deze cel normaal gesproken in apoptose. Dit is een soort zelfmoordproces waarbij de cel zijn eigen DNA kapotmaakt, dood gaat en vervolgens wordt opgeruimd door gespecialiseerde cellen van ons afweersysteem (het immuunsysteem). In het geval van een kankercel werkt dit mechanisme niet goed. Hierdoor krijgt de kankercel vrij spel en kan deze naar hartenlust gaan delen, waardoor een tumor kan ontstaan.

Antilichamen als anti-kanker therapie

Ons immuunsysteem is gespecialiseerd in het herkennen en bestrijden van lichaamsvreemde indringers zoals virussen en bacteriën, maar omdat een kankercel ontstaat vanuit een lichaamseigen cel heeft ons immuunsysteem moeite om deze cellen op te sporen. De twee belangrijkste wapens van het immuunsysteem zijn witte bloedcellen en antilichamen, die er samen voor zorgen dat lichaamsvreemde indringers worden bestreden. Om de behandeling van kanker te bevorderen, ontwikkelen veel bedrijven antilichamen (ook wel immunoglobulinen) die specifiek in staat zijn om kankercellen te herkennen. Zulke tumor-specifieke antilichamen kunnen het immuunsysteem vertellen waar zich in ons lichaam kankercellen bevinden, en vervolgens bijdragen aan het opruimen van die kankercellen. In Hoofdstuk 1, Figuur 1 is een schematische weergave te zien van een antilichaam. Elk antilichaam bestaat uit twee delen: het Fab-domein en het Fc-domein. Het Fab-domein, of antigeen bindend domein, is het gedeelte waarmee het antilichaam eiwitstructuren kan herkennen die op een kankercel voorkomen. Het Fc-domein is het gedeelte waarmee een antilichaam het immuunsysteem kan activeren. Cellen van ons immuunsysteem hebben receptoren op hun oppervlak die specifiek in staat zijn om te binden aan het Fc-domein van een antilichaam. Deze interactie kan ervoor zorgen dat gespecialiseerde cellen van ons

immuunsysteem (NK-cellen, granulocyten en macrofagen), de tumor cel doden en opruimen. Het Fc-domein van een antilichaam kan ook worden herkend door complement factoren. Dit zijn eiwitten die zich in onze bloedbaan bevinden. Zodra deze eiwitten aan antilichamen binden ontstaat er een gat in de tumor cel waardoor de cel dood gaat. Daarnaast zijn sommige tumor-specifieke antilichamen in staat om de groei van tumor cellen te remmen zonder hulp van de andere componenten van het immuunsysteem. Dit gebeurt bijvoorbeeld als het antilichaam bindt aan een eiwit dat is betrokken bij de groei van tumor cellen. De behandeling van kankerpatiënten met antilichamen kan erg goed werken. Op dit moment worden vooral patiënten met specifieke vormen van leukemie succesvol behandeld met antilichamen. Helaas zijn er ook vormen van kanker waarbij behandeling met antilichamen tot nu toe minder succesvol is. Bijvoorbeeld in situaties waarin de kankercellen ongevoelig (resistent) zijn of worden voor deze behandeling.

Antilichaam-drug conjugaten

Een methode om de anti-tumor activiteit van antilichamen te vergroten is door er giftige stoffen (toxines), zoals chemotherapeutica, aan te koppelen. Chemotherapie is naast het bestralen en het chirurgisch verwijderen van tumoren de meest voorkomende behandeling tegen kanker. Er zijn allerlei verschillende soorten chemotherapeutica die de groei van tumoren kunnen remmen. Helaas beschadigen deze medicijnen ook gezonde cellen in ons lichaam. Door deze toxines te koppelen aan tumor-specifieke antilichamen proberen we ervoor te zorgen dat de chemotherapie zijn dodelijke werking alleen nog maar uitoefent op tumor cellen. Deze vorm van medicijnen noemen we antilichaam-drug conjugaten (ADC's). Het antilichaam wordt hierbij gebruikt als een soort transportmiddel om de chemotherapie in de tumorcel te krijgen, en daarbij zo min mogelijk schade aan te richten aan gezonde cellen. Dit idee is niet nieuw en werd ruim 100 jaar geleden al beschreven door Nobelprijswinnaar Paul Ehrlich. Sindsdien hebben diverse onderzoekers geprobeerd om ADC's te maken, maar pas in 2000 kwam het eerste ADC (Mylotarg®) op de markt. Helaas werd dit ADC door tegenvallende resultaten in kankerpatiënten ook weer terug getrokken van de markt. Tegenwoordig zijn de conjugatiemethodes sterk verbeterd waardoor ADC's veiliger en effectiever zijn en daadwerkelijk kunnen worden gebruikt voor de behandeling van kankerpatiënten. Er zijn inmiddels twee nieuwe ADC's op de markt. Adcetris® voor de behandeling van patiënten met lymfeklierkanker en Kadcyra® voor de behandeling van patiënten met borstkanker. Daarnaast is in Hoofdstuk 2, Tabel 1 een overzicht te zien van de verschillende ADC's die op dit moment in kankerpatiënten worden getest. In de laatste kolom staat de maximaal toereerbare dosis (MTD) voor kankerpatiënten weergegeven. Dit is de maximale hoeveelheid van het medicijn die kan worden gegeven aan patiënten, zonder dat er ernstige bijwerkingen optreden. Hoofdstuk 2 van dit proefschrift beschrijft een literatuurstudie waaruit blijkt dat de minimale dosis waarbij ADC's tumorgroei remmen in een diermodel, nagenoeg gelijk is aan de MTD van de ADC's in patiënten. Dit betekent dat we voor

optimale behandeling van kanker patiënten het liefst een hogere dosis van de ADC zouden willen geven, maar dit is voor de huidige ADC's niet mogelijk omdat de ADC dan ook gezonde cellen aantast. Als gevolg wordt er een lagere dosis van het medicijn gegeven, en dat belemmert de effectiviteit van de behandeling.

Promotieonderzoek

Gedurende mijn promotie onderzoek heb ik onderzocht hoe we de effectiviteit van ADC's kunnen verbeteren. Voor een effectieve ADC behandeling is het van belang dat ADC's worden opgenomen door de tumor cel en worden afgebroken in een specifiek compartiment binnenin de cel; het lysosoom. Als de ADC wordt afgebroken komt het toxine vrij en kan het toxine zijn werk doen en de tumorcel doden (zie ook Hoofdstuk 1, Figuur 2). Echter, veel eiwitten worden niet goed door de tumor cel opgenomen en komen daardoor niet in het lysosoom terecht. Een ADC dat zo'n eiwit herkent op de tumorcel, zal dus ook niet in het lysosoom terecht komen waardoor het toxine niet vrijkomt, en het ADC geen effectiviteit laat zien. In Hoofdstuk 3 hebben we onderzocht welke eiwitten het beste door de tumor cel worden opgenomen, om zo te kijken welke eiwitten het meest geschikt zijn voor het ontwikkelen van een ADC. In deze studie hebben we gevonden dat tissue factor, een eiwit wat op veel tumoren voorkomt, heel efficiënt wordt opgenomen door tumor cellen. We denken daarom dat antilichamen die tissue factor herkennen, heel geschikt zijn voor het maken van ADC's. In Hoofdstuk 4 wordt beschreven hoe we verschillende antilichamen gericht tegen tissue factor hebben gemaakt en hoe we het beste antilichaam (TF-011) hebben geselecteerd voor het maken van een ADC. Door een toxine te koppelen aan dit antilichaam, laten we onder andere zien dat een ADC die tissue factor herkent erg sterke remming van tumor groei geeft. Het ADC wordt op dit moment getest in kankerpatiënten, waarbij we vooral onderzoeken of het medicijn veilig is.

In Hoofdstuk 5 wordt een methode beschreven die kan worden gebruikt om grote hoeveelheden antilichamen te vergelijken als ADC, om zo het meest geschikte antilichaam te selecteren voor de ontwikkeling van een ADC. Het is erg veel werk om een ADC te maken. Daarom hebben we een truc bedacht waarmee we eenvoudig kunnen testen of antilichamen in staat zijn om een toxine in een tumor cel te krijgen. Hiervoor gebruiken we een toxine dat wordt uitgescheiden door een bacterie. Dit toxine kan niet aan tumor cellen binden en is daardoor niet schadelijk. Echter het toxine kan wel specifiek aan onze antilichamen binden. Als zo'n antilichaam wordt opgenomen door een tumor cel, dan kan het toxine met het antilichaam meeliften en de tumor cel alsnog doden. Door het toxine te mengen met verschillende antilichaam is het mogelijk om te testen welke combinatie van antilichaam en toxine in staat is om tumorcellen te doden. In Hoofdstuk 5 laten we zien dat deze truc goed werkt. Vervolgens wordt deze truc in Hoofdstuk 6 gebruikt om een grote hoeveelheid antilichamen gericht tegen een specifiek tumor eiwit te testen. Hoewel deze antilichamen allemaal hetzelfde tumoreiwit herkennen, vonden we grote verschillen

in de mate waarin deze antilichamen in staat waren cellen te doden in combinatie met het bacteriële toxine. Hiermee hebben we aangetoond dat niet elk antilichaam geschikt is om een ADC te maken. Het is daarom belangrijk om verschillende antilichamen te testen om zo de het beste antilichaam te selecteren voor de ontwikkeling van een ADC.

Voor sommige tumor eiwitten lukt het niet om een antilichaam te vinden wat goed wordt opgenomen door de tumorcel en uiteindelijk terecht komt in het lysosoom. Dit maakt het niet gemakkelijk om een ADC te ontwikkelen. Toch zouden we ook deze eiwitten graag willen gebruiken om tumorcellen te kunnen doden met behulp van een ADC. Hoofdstuk 7 beschrijft een methode waarmee de opname van antilichamen door tumor cellen, en het transport naar lysosomen, kan worden verbeterd. Hierbij maken we gebruik van een techniek om bispecifieke antilichamen te maken. Dit zijn antilichamen die twee verschillende eiwitten kunnen herkennen. Door een antilichaam te maken wat naast een tumoreiwit, ook een eiwit kan herkennen dat zorgt voor transport naar het lysosoom, proberen we de opname van antilichamen door tumor cellen te verbeteren. De studie in Hoofdstuk 7 toont aan dat dit bispecifieke antilichaam veel beter wordt opgenomen door tumor cellen in vergelijking tot een antilichaam dat alleen het tumor eiwit herkent. Daarnaast zien we dat dit bispecifieke antilichaam beter in staat is om tumor cellen te doden, zodra we het koppelen aan een toxine.

Samengevat laten de resultaten beschreven in dit proefschrift zien dat we door de juiste tumor eiwitten en antilichamen te selecteren, de effectiviteit van ADC's in tumormodellen kunnen verbeteren. Daarnaast hebben we meer inzicht gekregen in welke eigenschappen van tumoreiwitten en antilichamen, belangrijk zijn voor de ontwikkeling van ADC's. Deze kennis kan ons helpen om de ontwikkeling van toekomstige ADC's te verbeteren.