



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Tumor-immuun interacties: controle, ontsnapping en tegenaanval

Hall, T. van

Citation

Hall, T. van. (2021). *Tumor-immuun interacties: controle, ontsnapping en tegenaanval*. Leiden: Universiteit Leiden. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3280219>

Version: Publisher's Version

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3280219>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



1989-1994	Biomedische Wetenschappen, Universiteit Leiden.
1994-2000	Promotie onderzoek, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
2000	Promotie op het proefschrift ‘ <i>Identity and processing of CTL epitopes in murine tumors</i> ’. Promotor: Prof. Dr. C.J.M. Melief, co-promotor: Dr. R. Offringa.
2000-2005	Post-doctoraal onderzoeker, afdeling Immunohematologie en Bloedtransfusie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
2005-2006	Post-doctoraal onderzoeker, Center for Infectious Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Zweden.
2006-2011	Universitair docent en stafid, afdeling Klinische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
2011-2020	Universitair hoofddocent en stafid, Experimentele Kanker Immunologie en Therapie, afdeling Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.
2020	Benoemd als hoogleraar bij de faculteit geneeskunde met als leeropdracht ‘Experimentele Tumورimmunologie, in het bijzonder ontsappingsmechanismen van tumoren’.

Immuuntherapie wordt sinds 2011 toegepast als een nieuwe behandelvorm voor patiënten met kanker. Er zijn nu zo’n dozijn verschillende tumor typen waarvoor deze nieuwe therapie wordt gegeven en in toenemende mate ook bij vroeg stadium tumoren. Zogenaamde checkpoint therapie, waarbij we inhibitie receptoren op T cellen blokkeren met antistoffen, is een doorbraak gebleken. Toch staat immuuntherapie nog in de kinderschoenen en ontwikkelt dit veld zich razendsnel. Met het aanzwengelen van de T cel response tegen de tumor verhogen we echter de selectie druk en daarmee ook de kans op ontsnapping, met therapie resistentie als gevolg. Het moleculair biologisch onderzoek naar ontsappingsmechanismen die reeds primair aanwezig zijn in de tumor en die secundair ontstaan na start van de therapie, is essentieel om immuuntherapie te verbeteren. Het immuunsysteem is gelukkig erg rijk geschakeerd en er zijn genoeg aanknopingspunten om ook ontsnapte tumoren aan te pakken.

Prof. dr. T. van Hall

Tumor-immuun interacties: controle, ontsnapping en tegenaanval



Tumor-immuun interacties: controle, ontsnapping en tegenaanval

Rede uitgesproken door

Prof. Dr. T. van Hall

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de
experimentele tumorimmunologie
in het bijzonder de ontsnappingsmechanismen van tumoren
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 10 september 2021



Universiteit
Leiden

Mevrouw de Rector Magnificus, leden van de Raad van Bestuur van het LUMC, zeer gewaardeerde toehoorders,

1. Inleiding

Dank voor uw komst naar het academiegebouw van de Universiteit van Leiden om deze lezing bij te wonen. Dit is een historisch gebouw dat dateert uit 1516 en dus meer dan vijfhonderd jaar oud is. Oorspronkelijk werd het gewijd als kapel voor het dominicanessenklooster. Een gebouw dus dat gebruikt werd in de eredienst voor God. Na het Leids ontzet, tijdens de onafhankelijkheidsstrijd tegen de Spanjaarden, is het gebouw in 1581 in gebruik genomen door de zeer jonge universiteit. Door de reformatie waren de noordelijke provincies protestants geworden en kregen meerdere katholieke gebouwen een andere functie. In dit gebouw, en in deze zaal, zijn vele beroemde lezingen gehouden. Ik benoem er nu slechts één: op 26 november 1940 sprak hoogleraar Rudolph Cleveringa zijn woorden van verzet tegen het ontslag van zijn Joodse leermeester Meijers (1). Alle professoren moesten van de Nazi bezetter de Ariërverklaring ondertekenen en daarmee hun eventuele Joodse afkomst kenbaar maken, wat leidde tot ontslag. De meeste Nederlanders gingen hierin mee. Cleveringa was decaan van de rechtenfaculteit en stond op tegen dit onrecht. In plaats van het college van Meijers over te nemen, hield Cleveringa zijn gepassioneerde protest rede. Hij moest deze daad bekopen met zijn arrestatie en gevangenneming in het Oranjehotel van Scheveningen. Uiteindelijk leidde het tot de sluiting van deze universiteit tijdens de oorlogsjaren. Hij toonde zijn moed en rechtvaardigheidsbeginselen. Kijk om u heen, het gebeurde echt in deze zaal. U ziet, de wetenschap heeft soms grote maatschappelijke impact.

Terug naar het heden. Met mijn bescheiden lezing zal ik vandaag officieel mijn benoeming aanvaarden als hoogleraar Experimentele tumorimmunologie, in het bijzonder ontsnapingsmechanismen van tumoren. Een mond vol, maar hopelijk is de titel van mijn lezing al wat begrijpelijker: ‘Tumor-immuun interacties: controle, ontsnapping en tegenaanval’. Deze lezing is opgedeeld in een aantal stukken. Ik zal eerst een korte

context geven van kankerbehandelingen, daarna een toelichting geven op het afweersysteem en proberen uit te leggen hoe we ons afweersysteem kunnen gebruiken voor de behandeling van kanker om vervolgens aan te komen bij mijn leeropdracht. Tot slot volgt er de afronding en een dankwoord. Het geheel zal nog zo’n 40 minuten duren. Voor velen een lange zit, maar er is één geruststelling: deel 1 is nu al voorbij.

2. Historie van kankertherapie

U heeft al gemerkt dat ik een voorliefde heb voor geschiedenis. Kennis van de geschiedenis plaatst de huidige tijd in een perspectief. Daarom wil ik u kort meenemen in een historisch discours van kankerbehandeling, gewoon omdat ik dat zelf zo interessant vind. Kanker is geen westerse of recente ziekte. We weten dat in de oudheid ook al tumoren voorkwamen. Zo zijn er scans gemaakt van Egyptische mummies waarop tumoren te zien zijn. Ook uit schriftelijke bronnen wordt gewag gemaakt van tumorgroei. Tegenwoordig is kanker een groot maatschappelijk probleem. Iedereen kent wel iemand in zijn familie of omgeving die is overleden aan kanker. Dat zijn natuurlijk ingrijpende gebeurtenissen. Elk jaar overlijden er ongeveer 45.000 mensen aan kanker in Nederland en het is daarmee doodsoorzaak nummer 1. Elk jaar zijn er 115.000 mensen die kanker krijgen en 1 op de 3 mensen krijgt uiteindelijk deze ziekte. Gelukkig kan zo’n 65% goed behandeld worden.

Zo lang de ziekte kanker bestaat, zo lang probeert de mens een behandeling te vinden. Van natuurlijke producten tot chemicaliën. Systematisch onderzoek naar een effectieve behandeling van kanker begon aan het eind van de 19^{de} eeuw (2). In die periode werd narcose uitgevonden en konden we tumoren fatsoenlijk gaan opereren. De chirurg William Halsted behandelde veel vrouwen met borstkanker en ontdekte dat het belangrijk was de marge rond de tumor ook weg te snijden. Zijn operaties werden daardoor steeds radicaler in die zin dat zelfs onderliggend spierweefsel werd weggenomen. Rond 1900 is ontdekt dat röntgenstraling en radioactiviteit tumor groei kon remmen, mede door baanbrekend onderzoek van Emile

Grubbe en Marie Curie, de eerste vrouwelijke Nobelprijs winnaar. Bestraling, ook wel radiotherapie genoemd, is sindsdien niet meer weg te denken uit de oncologie praktijk. Deze behandeling wordt nog steeds vaak ingezet om lokale uitzaaiingen te bestrijden. Een belangrijke les van operaties en bestraling therapie was dat tumoren uiteindelijk toch ergens anders in het lichaam opkwamen. We moesten dus op zoek naar middelen die ook de uitzaaiingen kon aanpakken en niet alleen maar de lokale tumor. Het duurde tot in de jaren 40 van de vorige eeuw voordat de chemotherapie zijn intrede deed door pionierswerk van Goodman en Gilman. Het mosterdgas dat in de eerste wereldoorlog werd gebruikt tegen vijandelijke troepen bleek cel groei tegen te gaan en gebruikt te kunnen worden om tumoren te behandelen. Amerikaanse kinderartsen, waaronder Sidney Farber, hebben gepioneerd met chemische verbindingen op basis van mosterdgas dat de groei van leukemie, een vorm van bloed kanker, bleek af te remmen. Velen waren huiverig voor zulke agressieve middelen, maar uiteindelijk kwamen er successen.

Het intrigerende is dat deze middelen zoals radioactieve straling en chemotherapie ook betrokken zijn bij het ontstáan van kanker. Marie Curie is overleden aan leukemie die waarschijnlijk ontstaan is door de veelvuldige blootstelling aan radioactiviteit tijdens haar onderzoek. Zo weten we dat chemotherapeutica die zich vasthechten aan DNA en daardoor celgroei remmen, tevens veranderingen kunnen veroorzaken en daardoor tumor ontwikkeling stimuleren. Eigenlijk intrigerend dat we dus zulke middelen gebruiken om kanker te bestrijden. In hoge dosis veroorzaken ze zoveel schade in tumor cellen dat ze de tumor cel in totale chaos duwen. Dat is effectief, maar heeft logischerwijs ook nadelen: er ontstaat schade aan gezond weefsel en er kunnen op termijn secundaire tumoren ontstaan. Vanaf de jaren 50 komt er een enorme beweging op gang van onderzoek binnen de moleculaire biologie. Er komen technieken om cellen te kweken en die te veranderen, DNA te bestuderen en ook om het afweersysteem te ontfafelen. We gaan langzaam begrijpen wat de oorzaken zijn van kanker en waar het

mis gaat. Welke veranderingen van een cel uiteindelijk leiden tot ongebreidelde groei. Al deze kennis is dus heel recent als je bedenkt dat kanker al zo'n oude ziekte is. Deze gedetailleerde kennis heeft daadwerkelijk geleid tot nieuwe therapieën. Eerst hormoontherapie en zogenaamde doelgerichte therapie, waarbij we heel specifiek ingrijpen op de afwijkingen van de tumorcel. Later ook de immuuntherapie, het vakgebied waarin ik mij verdiept heb. Pas in maart 2011 is het eerste immuuntherapeutische middel op de markt gekomen (3). De vele experimentele studies in de jaren daarvoor lieten zien dat dit geneesmiddel echt effectief was tegen pigmentcelkanker. Het unieke van immuuntherapie betreft het werkingsmechanisme. Bij alle andere behandelingsvormen van kanker richten we ons op de tumor cellen zelf om die te vernietigen. Bij immuuntherapie richten we ons echter op ons afweersysteem in de hoop dat die deze taak uitvoert. Het is dus een indirecte plan van aanpak. Om deze geschiedenisles af te ronden nog een laatste persoonlijke anekdote. In 1994 ben ik mijn promotie onderzoek aan immuuntherapie van kanker gestart bij mijn leermeesters Kees Melief en Rienk Offringa. In die tijd werd je meewarig aangekeken tijdens congressen en meetings vanwege de gedachte dat ons afweersysteem toch niks zou kunnen beginnen tegen deze agressieve ziekte. Het was basaal wetenschappelijk onderzoek zonder echte toepassing. Een aantal jaar geleden bezocht ik een congres waarin bekend werd gemaakt dat onze collega's Jim Allison en Tasuku Honjo de Nobelprijs voor geneeskunde zouden ontvangen in 2018 en dat er honderden patiënten met kanker met succes behandeld waren met deze eerste geneesmiddelen. Er hing een stemming van euforie in de zaal.

3. Afweersysteem doet meer dan alleen afweren

Hoe kan ik nu het afweersysteem eigenlijk het beste aan u uitleggen? Waarmee kunnen we het vergelijken? Sommigen nemen het leger als analogie. Je hebt grond soldaten, artillerie, vliegtuigen en ander geschut. Daarmee wordt het beeld opgewekt van indringers, oorlogen en vechten. Zo'n strijd is inderdaad ook nodig bij de bescherming tegen bestjes, die infectie ziekten veroorzaken. Door de pandemie met het Corona virus

dat de ziekte COVID-19 veroorzaakt zijn we ons allemaal wel bewust van ons afweersysteem. Het Corona virus geeft na infectie van de luchtwegen verkoudheidsklachten, soms koorts en bij een enkeling zelfs ernstige benauwdheid. Het heeft mij het afgelopen jaar vaak verbaasd dat zo'n kleine ziekteverwekker, die niet eens zelfstandig kan leven maar daarvoor onze lichaamscellen nodig heeft, zich wereldwijd zo enorm kan verspreiden. Gelukkig zijn er nu vaccines waarmee we ons afweersysteem kunnen trainen en voorbereiden op een infectie. Dat is tenslotte wat vaccines doen: het afweersysteem alvast waarschuwen zodat het beter is voorbereid. Met als gevolg dat de infectie beter bestreden kan worden en men minder heftig en korter ziek is. Het leger wordt goed voorbereid.

Maar het afweersysteem is veel meer dan dat. Het is ook betrokken bij wondgenezing en herstel van beschadigde weefsels. Zo zijn er cellen die we macrofagen noemen. Deze zijn betrokken bij zulke herstel processen doordat ze groeifactoren produceren die nodig zijn voor weefselherstel. Ik durf zelfs de stelling wel aan dat er bij alle ziekten afweerprocessen betrokken zijn. Zo komen we er de laatste jaren achter dat afweer componenten aanwezig zijn bij ziekten als Alzheimer en aderverkalking. Moleculen met een functie voor onze afweer zitten eigenlijk in al onze cellen. Daarom kunnen we beter spreken van 'immuunsysteem' dan van 'afweersysteem', want bij veel processen gaat het niet om afweren van indringers, maar om het herstellen van gezonde weefselfuncties. Het heeft om die reden ook mijn voorkeur om het immuunsysteem te vergelijken met de politie in plaats van met een leger. In Nederland heeft de politie twee essentiële taken: één is het handhaven van de rechtsorde en twee is preventie. De politie zit in de haarvaten van onze samenleving, in wijkteams en in het sociale domein. Hierin zijn ze van belang om problemen te voorkomen. Dus zowel het afweren van de kwaadwillende wetsovertreders als ook het herstellen van weefselschade. Deze analogie kunnen we zelfs verder doortrekken naar elk individu, zoals elke cel in ons lichaam immuun functies heeft. Er is een positieve sociale controle om op elkaar toe te zien, naar elkaar om te zien. Even te

bellen naar je ouders als het extreem heet is buiten. Zo houden cellen elkaar op de hoogte als er verstoring is van harmonie zoals in situaties van weefselschade of stress.

Hoe zit het dan met de relatie tussen ons immuunsysteem en kanker? Kanker is ongebreidelde groei van lichaamscellen. Een woekering van weefsel dat door het lichaam zelf niet in de hand wordt gehouden. Deze woekering kan vanuit de oorspronkelijke locatie uitzaaien naar andere delen van het lichaam en zodoende vitale functies van het lichaam aantasten. Celgroei is een inherent onderdeel van ons lichaam als levende wezens. Onze weefsels vernieuwen continue en cellen zoals die in de huid en de darm worden elke paar dagen vervangen. Deze vernieuwing wordt normaal gesproken strak georganiseerd door signalen van buiten de cel. Tumor cellen hebben de regie overgenomen en zijn onafhankelijk geworden van de buitenwereld en kunnen daarmee ongebreideld doorgroeien. Cellen van ons immuunsysteem kunnen zelfs daarbij helpen, omdat ze een natuurlijke functie hebben om weefselgroei te stimuleren. Dat is immers hun taak bij schade. Op deze manier dragen ze bij aan het ontstaan van kanker. Een goed voorbeeld daarvan zijn de reeds genoemde macrofagen die stimulerende groeifactoren aanmaken voor weefselherstel, de vorming van nieuwe bloedvaten bevorderen en invasieve eigenschappen van tumorcellen stimuleren. Dat is dus de kant van het immuunsysteem die tumorgroei bevordert. Maar aan de andere kant zijn er de handhavers van de rechtsorde. Deze handhavers kunnen de tumor cellen herkennen, controleren en zelfs doden. Helaas werkt deze rechtshandhaving niet succesvol en moeten we ingrijpen door middel van immuuntherapie, waardoor de handhavers beter werken. Tumoren zijn echter instabiel en kunnen daardoor nieuwe eigenschappen verwerven en resistentie ontwikkelen. Net als bij antibiotica resistente van bacteriën. Dan zullen we met vernuftige oplossingen moeten komen. Mijn leeropdracht richt zich op het vinden van de oplossing om deze ontsnapte tumor cellen toch te kunnen aanpakken met alternatieve strategieën.

4. Controle: succesvolle immuuntherapie van kanker

Laten we beginnen met de uitleg van de tumor controle door het immuunsysteem. In de hedendaagse oncologie praktijk zijn er zeven medicijnen beschikbaar die werken als immuuntherapie. Dit zijn de zogenaamde checkpoint remmers. Ongeveer een dozijn tumor typen kunnen hiermee worden behandeld, waaronder longkanker, niercelkanker en bepaalde vormen van borst- en darmkanker. De eerste was beschikbaar in maart 2011 en dat was het resultaat van een lang ontwikkeltraject. Er moest veel sceptis weggenomen worden voordat immuuntherapie zich kon bewijzen. Deze medicijnen halen de rem op de handhavers, ook wel T cellen genoemd, weg, waardoor deze beter en langer werken en de tumorcellen kunnen blijven aanvallen. Deze medicijnen zijn antilichamen, dus biologische producten, die binden aan de rem en daarmee hun functie opheffen. De tot nu toe zeven verschillende antilichamen zijn gericht tegen drie verschillende moleculen: CTLA-4, PD-1 en PD-L1. Op dit moment is het dus nog een saai speelveld, maar er zijn antistoffen tegen andere moleculen in ontwikkeling. Ik beperk me hiermee tot de checkpoint remmers en daarmee doe ik andere vormen van immuuntherapie tekort, maar ik wil het vandaag graag simpel houden. Immuuntherapie van kanker is een enorm groot speelveld aan het worden. Niet alle patiënten reageren even goed op deze checkpoint remmers. Het is natuurlijk een belangrijke vraag waarom dat zo is, omdat we daarmee de therapie eventueel kunnen verbeteren. Het blijkt dat tumoren beter reageren als er veel T cellen aanwezig zijn en als er veel herkend kan worden aan de tumorcel. Elke tumor bevat veranderingen in het erfelijk materiaal, dat is namelijk de manier waarop ze tumor cel worden. Deze subtiele veranderingen kunnen door de T cellen herkend worden en daardoor kan de tumor als lichaamsvreemd worden afgestoten. Dat noem ik meestal de vlaggetjes waaraan T cellen kunnen zien of er iets mis is. Elke cel laat zulke vlaggetjes zien, ook gezonde cellen. Het zijn dus vooral deze tumoren met veel afwijkende vlaggetjes die goed reageren op checkpoint therapie. Zodra de remmen worden weggehaald, komen de T cellen in actie.

Maar waarom zijn er eigenlijk van zulke remmen? En waarom

zijn er eigenlijk zoveel verschillende? Dit zijn natuurlijke controle mechanismen. Het blijkt dat T cellen overactief zijn bij afwezigheid van deze remmen en dat kan gevaar opleveren voor ons lichaam. De T cellen zijn echte killers en die moeten in de hand worden gehouden. In de tumor worden de T cellen regelmatig geactiveerd na herkenning van de vlaggetjes, waardoor ze uitgeput raken en bovendien de remmen aanzetten. Samen met Jan Willem Kleinovink, Marieke Fransen en Ferry Ossendorp van de afdeling Immunologie van het LUMC hebben we aangetoond dat lymfklieren van belang zijn bij checkpoint therapie (4). Als we in proefdieren lymfklieren weghaalden, werkte de checkpoint therapie een stuk slechter. Dit suggereerde dat T cellen uit de lokale lymfklieren betrokken zijn bij de anti-tumor aanval en dat de reeds aanwezige T cellen in de tumor niet afdoende zijn. Er is inderdaad een behoorlijke logistiek van immuun cellen die veelvuldig reizen tussen bloed, lymfklieren en tumor. In de lymfklieren worden zij geïnstrueerd voordat ze de aanval inzetten. In samenwerking met Floris Dammeijer, Mandy van Gulijk en Joachim Aerts van de afdeling longgeneeskunde van het Erasmus MC hebben we vervolgens aangetoond dat het zelfs de remmen in de lymfklieren zijn die geblokkeerd moeten worden (5). Observaties van anderen zijn hiermee in overeenstemming: zij laten zien dat vooral de partners van de remmen op antigeen presenterende cellen van het immuunsysteem essentieel zijn voor de werking van checkpoint therapie. Hieruit ontstaat een beeld dat deze krachtige, therapie-geïnduceerde afweer response vooral geïnitieerd wordt in de organen van het immuunsysteem, zoals de lymfklier, en pleit ervoor om deze organen nog te behouden op het moment van behandeling. Het blijkt dat checkpoint therapie bij zulke patiënten, in de zogenaamde neo-adjuvante setting, inderdaad zeer effectief is.

Eén van de nieuwe checkpoints is het molecuul NKG2A. Ik kreeg rond 2003 interesse in deze rem door experimenten voor een andere onderzoekslijn in mijn groep. Daar zal ik later meer over vertellen. Het grote verschil tussen NKG2A en de checkpoints die nu al in de kliniek zijn is de aanwezigheid op ver-

schillende typen immuun cellen. NKG2A zit heel selectief op echte killer cellen, zoals natural killer cellen en cytotoxische T cellen, terwijl de andere checkpoints op een veel bredere populatie zit. Sytse Piersma, Nadine van Montfoort en Linda Borst van onze afdeling hebben samen met onze samenwerkende collega's van het biotech bedrijf Innate Pharma in Marseille in 2018 gerapporteerd dat het blokkeren van NKG2A deze selecte groep killer cellen beter in staat stelt tumoren op te ruimen (6). Deze beperkte expressie kan positief uitpakken. Ten eerste zijn juist dit de afweer cellen die de aanval moeten inzetten waardoor bijwerkingen beperkt kunnen blijven. Ten tweede activeren we hiermee geen onderdrukkende T cellen, de zogenaamde regulatoire T cellen. Recent onderzoek, ook dat van Mandy van Gulijk, heeft namelijk aangetoond dat checkpoint therapie ook deze verkeerde T cellen kan activeren, waardoor de therapie ondermijnd wordt. Hiervan zullen we met NKG2A waarschijnlijk geen last hebben. Inmiddels wordt het NKG2A blokkerend antistof, dat Monalizumab genoemd is, bij verschillende kankersoorten getest in klinische studies. Deze studies worden door de grote farmaceutische reus AstraZeneca geleid. Dan kom je er als academische onderzoeksgroep dus niet meer aan te pas. Wij richten ons nu op de vele achtergebleven vragen: hoe komt het dat NKG2A standaard op de helft van de natural killer cellen zit, maar dat het op cytotoxische cellen geïnduceerd moet worden? Speelt deze rem ook een rol bij chemotherapie of radiotherapie? Is er een rol voor macrofagen bij de herkenning van de partner HLA-E? Hoe zit het eigenlijk precies met dit HLA-E molecuul dat meerdere gezichten heeft? NKG2A lijkt vooral op T cellen te zitten die blijven hangen in onze weefsels, klopt dat ook?

Inmiddels hebben we meerdere studies lopen die deze vragen moeten gaan beantwoorden. Jordi Stigt Thans zal de komende jaren onderzoeken hoe de relatie is tussen de NKG2A checkpoint en weefsel geheugen T cellen in een samenwerkingsproject met Klaas van Gisbergen van Sanquin Research in Amsterdam. Hiervoor hebben we recent financiering gekregen van ZonMW en het KWF. Verder hebben we een mooie sa-

menwerking met Jon Weidanz van de Universiteit van Texas in Arlington. Hierin bekijken we de partner van NKG2A wat beter. Dit HLA-E molecuul vind ik bijzonder boeiend omdat hij alleen kan fungeren als remmende partner indien een stukje lichaamseigen eiwit gebonden is. De groep van Weidanz heeft een uniek antistof ontwikkeld waarmee we deze combinatie zichtbaar kunnen maken. Voor het eerst krijgen we hiermee in beeld wanneer HLA-E precies remmend optreedt. Het lijkt erop dat dit niet standaard het geval is, maar dat dit pas gebeurd na een ontstekingsreactie waarbij de stof interferon vrijkomt. HLA-E kan echter ook de bekende vlaggetjes presenteren. U weet wel, dat zijn de unieke herkenningstekens voor onze tumor afweer. Daarmee kan het HLA-E molecuul ook optreden als een activator van onze immuun response. Mijn voormalige promovendi Claudia Oliveira en Elien Doorduijn hebben hier in het verleden mooie studies over gepubliceerd (7). In deze studies lieten we zien dat HLA-E inderdaad in staat is om tumor-specifieke T cellen op te wekken. Het is van groot belang dat we weten wanneer welk van de twee gezichten van HLA-E bij tumoren getoond wordt. HLA-E is vaak duidelijk aanwezig op tumoren en daarom is het heel relevant om te weten of het dan remt of juist stimuleert. Het is bemoedigend om te zien dat andere onderzoeksgroepen ook interesse krijgen in dit onderwerp, zodat de ontdekkingen wat sneller gaan.

5. Ontsnapping: onzichtbaar maken van de vlaggetjes

Dit brengt mij op het volgende onderwerp: de ontsnapping van tumoren door het verbergen van de vlaggetjes. Veel vormen van immuuntherapie, zoals checkpoint remmers, zijn afhankelijk van de herkenning van de vlaggetjes. Zodra de tumor deze verbergen zijn ze onzichtbaar geworden. Vlaggetjes zijn eigenlijk etalages waarin het koopwaar van de winkel wordt gepresenteerd. Wat er in de winkel allemaal beschikbaar is, daarvan liggen voorbeelden in de etalage. Zo kunnen de T cellen aan de buitenkant zien wat er aanwezig is in het binnenste van een cel. De helaas onlangs overleden wetenschapper Nilabh Shastri noemde dat als volgt: 'the peptide/MHC-I repertoire is the immune systems window into the state of the cellular proteome'.

Vrij vertaald: wat er in de etalage ligt is een afspiegeling van al onze eiwitten. U raadt het al: veel tumoren halen de etalage leeg, zodat er niks meer te zien is. Zij halen de vlaggetjes naar beneden. Ze maken zich onzichtbaar. De verklaring hiervan wordt gezocht in selectie druk. Het immuunsysteem herkent de tumor door de kleine veranderingen in hun erfelijk materiaal en probeert de cellen te doden. Door de genetische instabiliteit van de tumor, ontstaan er elke keer varianten, waarvan enkele een defect hebben in de vlaggetjes. Deze varianten kunnen selectief uitgroeien en uiteindelijk ontsnappen aan de T cel afweer. Heel vergelijkbaar dus met antibiotica resistentie van bacteriën. Deze hypothese wordt bevestigd door recent onderzoek bij patiënten met kanker die worden behandeld met checkpoint therapie waarvan een tumor in eerste instantie kleiner wordt, maar later toch doorgroeit. Moleculaire analyse heeft aangetoond dat deze resistentie veroorzaakt wordt door defecten in de vlaggetjes (8). Eén van de defecten is het transport van de stukjes eiwit die in de etalage terecht komen. Minder transport betekend minder producten in de etalage, minder te inspecteren door de T cel en daardoor ook minder T cel aanval en uiteindelijk resistentie tegen immuuntherapie. Dit probleem zal dus toenemen hoe meer patiënten wij gaan behandelen met checkpoint therapie, of in de toekomst met andere vormen van immuuntherapie. Per toeval is midden jaren 90 van de vorige eeuw, dus 25 jaar geleden, een ontdekking gedaan die hier iets aan zou kunnen doen.

6. TEIPP

Dit is het verhaal van TEIPP. TEIPP is een afkorting (9). Bij elkaar een mond vol. Wat we er in ieder geval mee willen zeggen is: de etalage is wel erg leeg, maar er liggen plotseling hele rare producten die we nooit gezien hebben. Dit verhaal begint midden jaren 90 in Stockholm in het laboratorium van Klas Kärre, met de promovendus Elisabeth Wolpert. Zij immuniseerden muizen met een tumor cellijn met een defect transport eiwit. Ze had wat geknutseld aan deze cellen met als doel om virus-specifieke T cellen op te wekken. Echter alles wat ze zag leek niet op deze afweer. Ze kreeg juist erg hoge achtergrond

reactiviteit. Erg irritant als je project niet loopt zoals je hoopt. In plaats van te stoppen met deze proeven besloten ze juist om te onderzoeken wat er aan de hand was. Let op, dit is een gevaarlijke stap. Het kost onderzoeksgeld, je kunt het eigenlijk niet verantwoorden en is een hoog risico op mislukking. Als onderzoekers hebben we jammer genoeg steeds minder mogelijkheden om dit soort risico's te nemen. Uiteindelijk wilde ze weten wat er nu precies wel in de etalage lag. Daarvoor kwam ze in 1998 bij ons in het LUMC terecht, in de groep van Rienk Offringa van de afdeling van Kees Melief, waar ik promovendus was. Wij hadden projecten waarin we etalages konden inventariseren. Met geld van de Nederlandse kankerbestrijding hebben we deze nieuwe vlaggetjes gekarakteriseerd en uiteindelijk in 2006 gepubliceerd (10). Acht jaar werk in één artikel. Ook behoorlijk riskant. Het tijdschrift noemde onze ontdekkingstocht heroïsch. Ik ben Rienk nog steeds dankbaar dat hij dit aandurfde en voor het hoogst haalbare ging. Veel mensen hebben hieraan hun bijdrage geleverd, ik noem hier speciaal Sandra Laban, Marjet Roseboom, Peter van Veelen, Arnoud de Ru en Michael van der Veer. Daarna hebben we vele aspecten van deze TEIPPs ontrafeld: Claudia Oliveira en Bianca Querido hebben veel werk verzet om te verklaren hoe de producten in de etalage kunnen komen zonder dat het transport molecuul aanwezig is. We kwamen erachter dat er vele wegen naar Rome kunnen leiden en dat er veel alternatieve routes bestaan. Elien Doorduijn heeft zich verdiept in de T cellen. Zijn deze wel normaal, hoe worden ze opgevoed en hoe kunnen we ze gebruiken voor therapie? Samen met Adnane Achour in Stockholm hebben we bekeken hoe TEIPPs eruit zien en welke structuur ze aannemen. Sandra Laban, Margit Lampen, Koen Marijt, Laura Blijleven en Lisa Griffioen hebben gewerkt aan de vertaalslag naar de mens. Ik heb uitermate veel plezier beleefd aan al deze ontdekkingsreizen de afgelopen twintig jaar. Het waren stuk voor stuk avonturen. Naast nieuwsgierigheid is toepassing ook een belangrijke drijfveer voor mij. Het is van groot belang om je ontdekkingen uiteindelijk in te zetten ten bate van patiënten met kanker. Sjoerd van der Burg, mijn partner in crime op de afdeling Medische Oncologie, leidt nu de studie met experi-

mentele TEIPP therapie in patiënten met kanker. Mijn motto daarbij is: 'schoenmaker blijf bij je leest'. Fantastisch dat het Oncode Instituut dit soort belangrijke toepassingen financiert. De eerste patiënt zal waarschijnlijk deze maand nog behandeld worden. Had dit sneller gekund? Ik denk het niet. Dit is zo'n onontgonnen terrein dat er eerst veel in kaart gebracht moest worden.

Quo Vadis? Waarheen vanaf hier? Ik schets wat richtingen. Ten eerste moet het repertoire groter. We behandelen nu met één spelde prik, maar we willen eigenlijk een SWAT team waarbinnen vele immuun cellen goed samenwerken. Ten tweede, we zijn bezig om T cellen van de patiënten te versterken met uitermate goede receptoren tegen TEIPPs. Ten derde, zijn we bezig met andere formats, zoals antistoffen. Ten vierde zullen we gaan kijken naar TEIPPs in andere etalages zoals het HLA-E molecuul. Dit maakt universele therapeutische vaccines mogelijk omdat bij elk van ons HLA-E hetzelfde is, terwijl de andere etalages anders zijn opgebouwd. En tot slot zijn we in samenwerking met Eli Gilboa in de Verenigde Staten aan het uitzoeken of we TEIPPs kunnen inzetten om te voorkomen dat we ontsnapping krijgen. Dat is mogelijk omdat TEIPPs geconserveerd zijn en niet het resultaat zijn van tumor-specifieke veranderingen in het erfelijk materiaal. Nog genoeg te doen dus.

7.en koude tumoren dan?

Tot slot nog een laatste punt. Deel 7 van mijn lezing. Dit gaat over koude tumoren. Tot nu toe hebben we het gehad over de successen van checkpoint therapie en het feit dat hierbij T cellen worden ingezet die tumoren herkennen aan hun etalages. Over ontsnapping van tumoren doordat ze de etalages leeghalen en daarmee onzichtbaar worden voor T cellen en de TEIPPs die plotseling tevoorschijn kwamen. Maar ondanks het grote succes van immuuntherapie reageert helaas een groot deel van de kankerpatiënten niet voldoende op de therapie. Dit wordt niet alleen veroorzaakt door actieve ontsnapping, maar ligt ook aan het feit dat er domweg geen T cellen aanwezig zijn in deze tumoren. Dit worden koude tumoren genoemd, omdat

ze geen tekenen van ontsteking laten zien. Dit veroorzaakt een situatie van primaire resistentie, een situatie waarin de patiënt helemaal niet reageert op checkpoint remmers. Wat kunnen we hier tegen doen? Een aantal jaar geleden ben ik gaan werken aan oncolytische virus therapie. De basis van deze therapie is het gebruik van virussen die in tumoren kruipen en zich daar vermenigvuldigen. Het interessante is dat tumor cellen gevoeliger zijn voor virus vermenigvuldiging dan gezonde cellen omdat de regulatie op celdeling verstoord is. Virussen voelen zich prettig in deze omgeving. Nadine van Montfoort, Christianne Groeneveldt en Priscilla Kinderman hebben recent aangetoond dat deze gevoeligheid voor een oncolytisch virus gebruikt kan worden om T cellen naar de tumor te lokken. Toen ze vervolgens deze afweer cellen sterk activeerden met een therapeutisch antistof bleken koude tumoren als sneeuw voor de zon te verdwijnen (11). Deze antistoffen activeren alle T cellen in de tumor via de twee-armen technologie, waarvan er één aan de tumor bindt. In een leuke samenwerking met het bedrijf Genmab proberen we combinaties met zulke antistoffen te vinden die effectief zijn. Hreinn Benonisson heeft gevonden dat deze CD3 antistoffen wel gebruik maken van de reeds aanwezige T cellen, maar dat ze geen lange termijn controle geven op tumor groei. In een verder verleden heeft Long Ly aangetoond dat vaccines T cellen zeer krachtig kunnen activeren en rekruteren naar de tumor en nu is Jim Middelburg samen met Büşra Göynük aan het uitzoeken hoe we vaccinaties het beste kunnen combineren met CD3 antistoffen. Over vaccines hoef ik u niet zoveel meer te vertellen, want gedurende het afgelopen jaar heeft u in menig talkshow hiervan kunnen horen. Het is een goede zaak dat wetenschappers, zoals virologen en immunologen, zich geweldig hebben ingezet om de samenleving voor te lichten, beleidsmakers te adviseren en elke keer weer in gesprek te gaan met critici. Het is van groot belang dat wetenschappers midden in de maatschappij staan en hun positie innemen. De samenleving heeft het geluid van onderzoekers hard nodig en het fenomeen van alternatieve feiten dat de laatste jaren opgang doet is funest voor toekomst van onze samenleving. Social media laait dit vuurtje van complottheorieën makkelijk

op en als tenslotte presidenten zich hiermee inlaten is de samenleving echt in gevaar.

8. Tot slot een persoonlijke noot

U merkt, we komen aan het einde van mijn lezing. Voordat ik het dankwoord uitspreek wil ik hier nog een persoonlijke noot geven. Mijn belangrijkste persoonlijke drijfveer is nieuwsgierigheid. Net als een peuter vragen blijven stellen: waarom? En, hoe dan? Uiteindelijk komt dat neer op verwondering hoe de biologie in elkaar zit en functioneert. Hoe is het mogelijk dat er een baby geboren wordt uit één bevruchte cel. Dat dit ontwikkelingsprogramma vastligt in ons DNA en elke keer weer hetzelfde afgedraaid wordt. Maar ook hoe het soms misgaat en hoe kanker ontstaat. Hoe werkt dat en hoe kunnen we die kennis gebruiken om ziekten te behandelen. Daarom voelt dit werk voor mij vaak als een hobby. Ik mag grasduinen in de schoonheid van de natuur. Mij verwonderen over de ingewikkeldheid van het menselijk lichaam. Verwonderen over de intrigerende tandwielen van mechanismen die het leven mogelijk maken. En bij elke ontdekking komen er alleen maar meer vragen bij, alsof kennis een uitdijende bol is. Deze verwondering vindt voor mij persoonlijk zijn oorsprong in de God van de bijbel. Hij is een God-dichtbij en God-tastbaar geworden in Jezus. In die zin kan wetenschap gezien worden als een vorm van godsdienst. Eigenlijk is deze houding dezelfde als van die van vele grote wetenschappers een aantal eeuwen terug, zoals Newton en Pascal.

9. Dankwoord

We zijn toegekomen aan de afsluiting. Ten eerste wil ik graag het college van bestuur van de Universiteit Leiden, de Raad van Bestuur van het LUMC en de benoemingscommissie hartelijk danken voor het in mij gestelde vertrouwen. Ik zie uit naar een mooie tijd hier.

De verwondering waar ik het over had drijft mij ook bij het lesgeven. Hoe mooi is het om kennis over te dragen en jonge mensen te motiveren om dit vak te kiezen. Onze opleiding

Biomedische wetenschappen komt regelmatig in de landelijke lijstjes van top-opleidingen voor en ook ons blok moleculaire biologie en oncologie krijgt vaak een beloning. Dat is de verdienste van goede en gemotiveerde werkgroep docenten en Roeland Dirks als uitstekende mede-blok coördinator.

Verder heeft u al een hoop namen voorbij horen komen. Een aantal namen heb ik nog niet genoemd. Dat was bewust omdat ik ze hier speciale aandacht wilde geven. Ten eerste Marjolein Sluijter, mijn steun en toeverlaat op het lab. We werken al lange tijd samen en dat bevalt mij uitstekend. Je houdt de kwaliteit hoog, doet veel pilot experimenten, schept orde in de chaos, werkt nieuwe mensen in en hebt al veel promovendi naar de eindstreep gebracht. Veel dank daarvoor. Zonder jou had ik vandaag hier niet gestaan. Dat zeg ik te weinig, maar ik hoop dat we nog vele jaren zo samen kunnen optrekken.

Verder ben ik dank verschuldigd aan mensen waar ik veel van geleerd heb: mijn promotor Kees Melief, mijn co-promotor Rienk Offringa en Hans Gustav Ljunggren, in wiens afdeling ik een verfrissende tijd heb gehad in Stockholm. Zulke voorbeelden zijn van groot belang en hebben mij als onderzoeker gevormd. Hans Nortier, Koos van der Hoeven en Hans Gelderblom wil ik danken voor hun steun als afdelingshoofd voor mijn aanstelling en onze laboratoriumgroep. Onderzoek is een team onderneming. Goed functionerende teams zijn essentieel. Je vult elkaar aan en bent samen meer dan de som der delen. Mijn beste prestaties zijn het resultaat van goede samenwerkingen. Waarom noem ik dit? Dat heeft te maken dat ik hier Sjoerd van der Burg wil bedanken voor onze bijzondere samenwerking. We zijn behoorlijk anders en hebben andere expertises, maar vanaf het moment in 2007 dat ik bij de afdeling kwam, voel ik het vertrouwen dat je me geeft en heb je mij gesteund in mijn onderzoekslijnen. Dat jij nu de lead neemt in het klinische deel van het TEIPP onderzoek, eigenlijk al 20 jaar mijn kindje, stel ik zeer op prijs omdat ik weet dat het daarmee in de beste handen is. Ik hoop dat we samen nog vele jaren goede kwaliteit wetenschap mogen bedrijven en dat we

succesvol zullen zijn om het leed van patiënten met kanker te verzachten.

Hans, samen met Tink heb je mij gevormd tot wie ik ben. Jullie hebben mij warmte en geloof mee gegeven in het leven, zodat ik zelfstandig mijn pad kon kiezen. Je bent een bijzonder mens met enorm veel veerkracht en levenslust. Pa en ma, ik ben dankbaar dat ik jullie heb leren kennen door Petra. Dank voor jullie steun ook in de tijd dat ik in Zweden zat.

Mat, Hannah, Kiek, Luuk en Syb, ik geniet enorm van jullie allemaal en vind het mooi om te zien hoe jullie als volwassenen je positie innemen in de samenleving en bijzondere keuzes maken. Dat komt voornamelijk door mijn lieve Peet. Peet, wetenschap is topsport en de gevolgen daarvan heb jij natuurlijk als geen ander ervaren. Dank dat je mij deze ruimte hebt gegeven, trouw bent en samen met mij door het leven wil. Dank voor uw aandacht.

Ik heb gezegd.

Noten

- (1) <https://www.universiteitleiden.nl/dossiers/de-universiteit-en-de-oorlog/cleveringas-biografie>
- (2) Siddhartha Mukherjee, 'The Emperor of all maladies: a biography of cancer', EAN 9781439170915, Simon+Schuster Inc, 2010.
- (3) <https://www.cancerresearch.org/en-us/news/2011/fda-approves-new-immunotherapy-for-melanoma>
- (4) Kleinovink et al. OncoImmunology 2017, doi: 10.1080/2162402X.2017.1294299. Fransen et al. JCI Insight 2018, doi: 10.1172/jci.insight.124507.
- (5) Dammeijer et al. Cancer Cell 2020, doi: 10.1016/j.ccell.2020.09.001.
- (6) van Montfoort et al., Cell 2018, doi: 10.1016/j.cell.2018.10.028.
- (7) Oliveira et al., J Exp Med 2010, doi: 10.1084/jem.20091429. Doorduijn et al., Front Immunol 2018, doi: 10.3389/fimmu.2018.00060.
- (8) Sharma et al., Cell 2017, doi: 10.1016/j.cell.2017.01.017.
- (9) TEIPP stands for 'T cell epitopes associated with impaired peptide processing'
- (10) van Hall et al., Nature Medicine 2006, doi: 10.1038/nm1381.
- (11) Groeneveldt et al., J Immunother Cancer 2020, doi: 10.1136/jitc-2020-001191.