

Dendritische cellen in de strijd tegen longkanker

Drs. Frank van Wijck, wetenschapsjournalist

Biotechbedrijf CiMaas werkt aan een *proof of concept* om te bewijzen dat de combinatie van toediening van dendritische cellen en checkpointremmers succesvol is tegen kanker, in eerste instantie tegen longkanker. Prof. dr. Gerard Bos, internist-hematoloog in het Maastricht UMC+ en CEO van CiMaas, licht toe waarom hij denkt dat dit de juiste koers is, en hoe hierin te werk gegaan wordt.

“Dat hopen we”, zegt Gerard Bos heel nuchter in antwoord op de vraag of het CiMaas gelukt is een methode te ontwikkelen om dendritische cellen zodanig te rijpen dat ze in staat zijn het eigen immuunsysteem van de patiënt te activeren. “Wat in ieder geval uniek is, is dat door stimulatie van die dendritische cellen cytokines worden geproduceerd die essentieel zijn voor activering van het immuunsysteem, en dat we hiervoor IL-12 gebruiken als de belangrijkste biomarker. Terwijl we onze methode ontwikkelden, ontdekten we dat IL-12 een extreem belangrijke rol speelt in het activeren van immuuncellen en in het bijzonder T-cellen. Op basis van die bevinding werkten we aan het versterken van de IL-12 die wordt geproduceerd door dendritische cellen en dat leidde tot een patent voor onze methode, waarvan wij denken dat die superieur is aan andere dendritische cellen die tot nu toe in klinische trials zijn getest. Maar daarmee begint het pas: we willen nu in een klinische trial testen of de meerwaarde van onze benadering daadwerkelijk de belofte waarmaakt.”

Van in vitro naar in vivo

Om de ontwikkeling van de methode die Bos hier beschrijft de volle ruimte te geven, is vanuit het Maastricht UMC+ - waar hij hoogleraar Interne geneeskunde, in het bijzonder de immunotherapie bij kanker is - in 2015 de biotech-start-up CiMaas opgezet. “Daar hebben we in de vijf tussenliggende jaren al heel wat metingen inzitten om te komen op het punt waarop we nu zijn aanbeland”, zegt hij. “Dendritische cellen in vitro produceren betekent veelal PGE2 toevoegen, maar dat nihileert de IL-12-concentratie. En voortschrijdend inzicht leerde ons nu juist dat IL-12 echt nodig is om het immuunsysteem te activeren.”

Maar dat is dus nog steeds in vitro. Vandaar die opmerking “Dat hopen we”, want nu moeten de vervolgstappen worden gezet die uiteindelijk de weg naar de klinische praktijk mogelijk maken. De eerste vervolgstap daarvoor is geen muismodelonderzoek, maar in vivo. Bos verklaart: “Ik denk niet dat je met muisproeven humane dendritische cellen kunt testen die humaan relevant zijn. Het enige *proof of concept* hiervoor is de mens. Dus verwachten we binnenkort bezoek bij CiMaas van de Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd om onze GMP-faciliteiten te autoriseren, die we tot stand hebben gebracht om het vaccin te maken. Als we dan ook goedkeuring krijgen van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek, hopen we volgend jaar onze trial te kunnen starten. De financiering

voor het eerste deel van deze fase 1/2-trial is rond en voor het tweede deel hebben we een Innovatiekrediet-aanvraag lopen. Mocht die worden afgewezen, dan gaan we op zoek naar additionele investeerders.”

“Met de combinatie van dendritische cellen met checkpointremmers slaan we echt een nieuwe weg in”

Start bij longkanker

Voor deze eerste trial is gekozen voor toepassing van het concept bij longkanker. Een keus die is gemaakt omdat is besloten het vaccin te combineren met checkpointremmers. “Longkankerpatiënten krijgen die in veel gevallen standaard als onderdeel van hun behandeling toegediend”, legt Bos uit. “Ze falen bij veel patiënten binnen relatief korte tijd. Het idee is

dat de tumoren bij de niet-reagerende patiënten minder neoantigenen hebben, vandaar de keus om een tumorspecifiek eiwit als vaccin toe te voegen. We verwachten dat het vaccin alleen, als monotherapie, niet zal volstaan. Wat tot nu toe op dat gebied aan data is verzameld, valt tegen: wel een immuunrespons, maar voor de patiënt niet voldoende. Dat checkpointremmers alleen geen wondermiddel zijn, verklaart de keuze voor de combinatie. Een trial op basis van alleen het vaccin zou extra geld kosten en bovendien als succes uitblijft het enthousiasme voor een daaropvolgende combinatietrial niet bepaald groter maken. Nu weten we: als de combinatie niet werkt, zijn we meteen klaar. En als de combinatie wel succesvol is, is de vraag of het vaccin alleen ook werkt een luxeprobleem.” Hoewel nog niet veel bedrijven bezig zijn met een combinatie van een vaccin met checkpointremmers, is CiMaas niet het enige bedrijf. Onder andere Bristol-Myers Squibb en MSD doen dit ook, al wordt in beide gevallen geen gebruikgemaakt van een vaccin op basis van dendritische cellen, voor zover bekend.

Nieuwe weg

Aan dendritische-celtherapie kleeft een enigszins negatieve perceptie, in die zin dat er tot nu toe nog geen goede klinische resultaten zijn geboekt. “Dat zit ons niet in de weg”, zegt Bos. “Niet voor niets noemde ik al het voort-

schrijdend inzicht over waarom eerdere studies met dendritische cellen niet voldoende klinisch resultaat opleverden. Nu, met de combinatie met checkpointremmers, slaan we echt een nieuwe weg in. Falen hoort ook bij *life sciences* en we kunnen de kennis die ermee is opgedaan juist goed gebruiken om het in het vervolg beter te doen. Bij investeerders heb je wel wat uit te leggen als je over dendritische cellen begint, maar dat geldt eigenlijk altijd wel.”

Wel zijn er nog steeds onduidelijkheden. Niet alleen over de effectiviteit van de combinatie die Bos hier beschrijft, maar ook over de vraag wat de beste plaats is voor het injecteren van dendritische cellen of wat de juiste dosering is. “Dat weten we allebei inderdaad nog niet precies”, zegt Bos. “Wat we wel al weten is dat injecteren subcutaan of intracutaan een immuunrespons kan opleveren. Dat bewijs is er, maar daarmee is de beste route nog niet duidelijk. Maar als we met injecteren op één plaats succesvol zijn, gaan we niet ook nog eens onderzoeken of een andere plaats iets beter is of inferieur. Dan zijn we jaren verder en die tijd willen we - zeker in eerste instantie - niet verliezen. Als er een *proof of concept* is, komt naar verwachting meer geld vrij voor onderzoek om extra vragen te beantwoorden. Dat zijn allemaal logische stappen in productontwikkeling.”

Parallel onderzoek

Over de vraag hoeveel cellen moeten worden geïnjecteerd is Bos nuchter. “Je haalt die met leukoferese uit een patiënt en die procedure kun je in principe herhalen”, zegt hij. “Je hebt er dus altijd voldoende van, zolang de patiënt in staat is om ze te leveren. We onderzoeken wel nog of het mogelijk is om ze te produceren in een andere, lagere cleanroomklasse, omdat dit de kosteneffectiviteit ten goede komt. Dit doen we parallel aan de fase 1/2-trial, want als je een fase 2-of 3-trial wilt doen, moet je beschikken over een infrastructuur die daarop is voorbereid.”

Of overdosering mogelijk is, kan Bos op dit moment nog niet zeggen. “Ik denk wel dat het anders is dan bij toediening van geneesmiddelen, waarbij toxiciteit kan optreden”, zegt hij. “Ik verwacht überhaupt niet dat er contra-indicaties zullen zijn, al kun je een immuunrespons op een ander orgaan natuurlijk nooit helemaal uitsluiten, vandaar de start met een fase 1-studie. Je ziet bij checkpointremmers ook bijwerkingen en die zouden door de toediening van dendritische cellen versterkt kunnen worden.”

Over de vraag wanneer klinische toepassing mogelijk wordt, kan hij op dit moment nog helemaal niets zeggen. “Maar als je echt een immuunrespons oproept, zou het zo kunnen zijn dat je de memory-T-cellen aan de praat houdt, als je de checkpointremmer ook blijft toepassen. Dan zou je dus eenmalig het vaccin kunnen toedienen om de tumorrespons op gang te brengen en daarna die met de checkpointremmer aan de gang houden. Maar nu loop ik al redelijk ver voor de muziek uit. Eerst het *proof of concept* maar eens.” ■

Gerard Bos (foto: ©Photostique, Peter Müllenberg)

