

IMMUUNTHERAPIE: HOOP OF HYPE?

Prof. dr. Evelien Smits

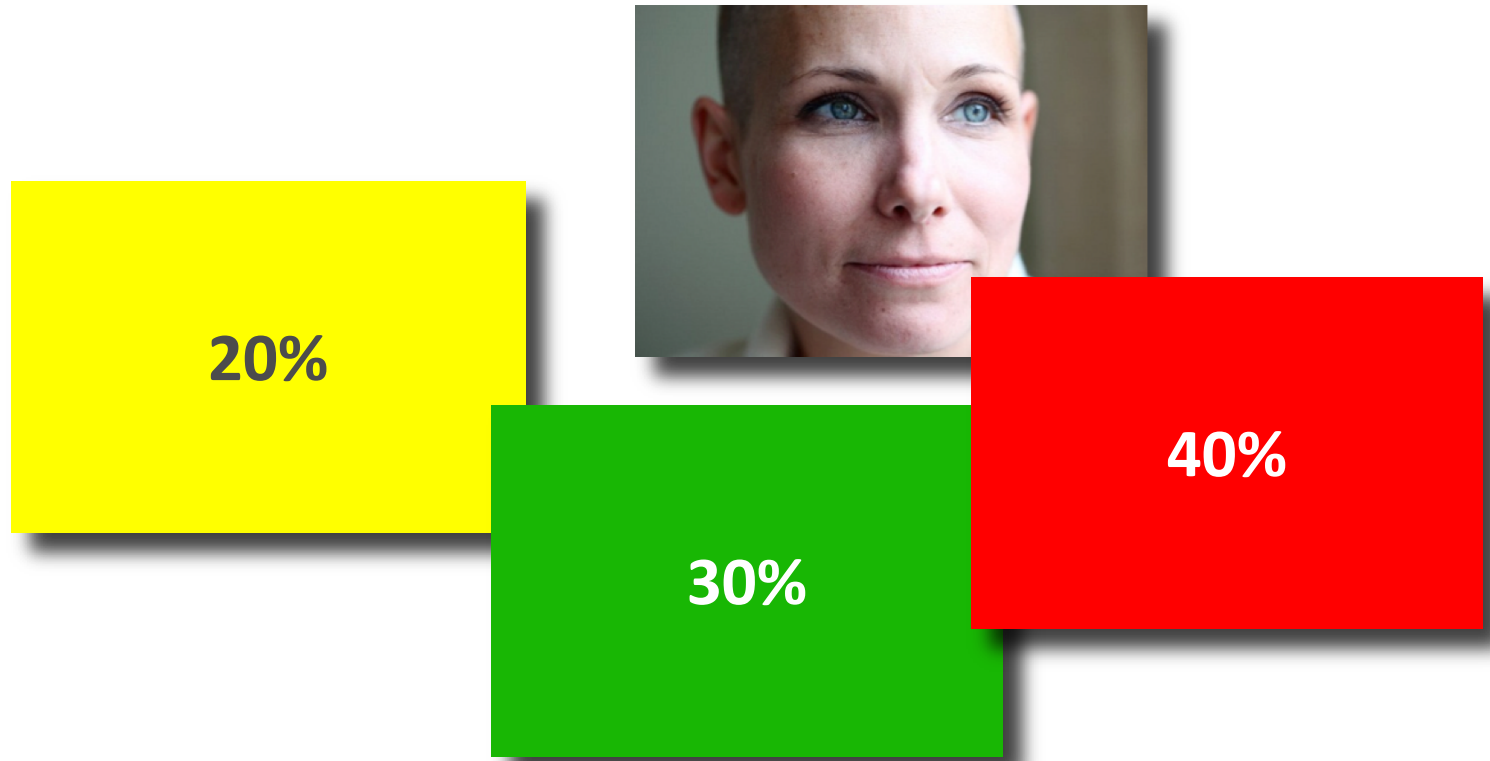
3 maart 2018

Centrum voor Oncologisch Onderzoek (CORE, UAntwerpen)
Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG, UZA)

evelien.smits@uantwerpen.be



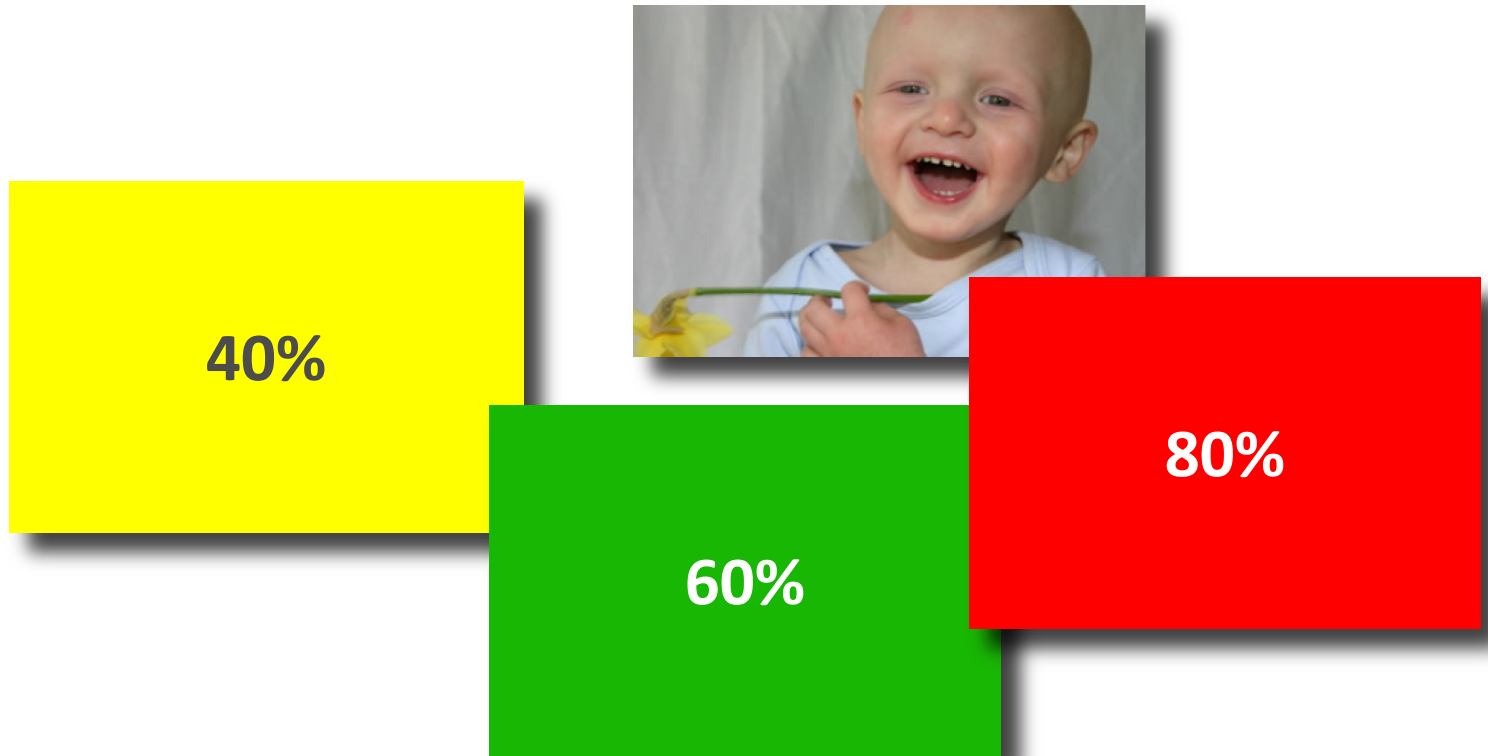
Hoeveel % van alle mensen krijgt kanker?



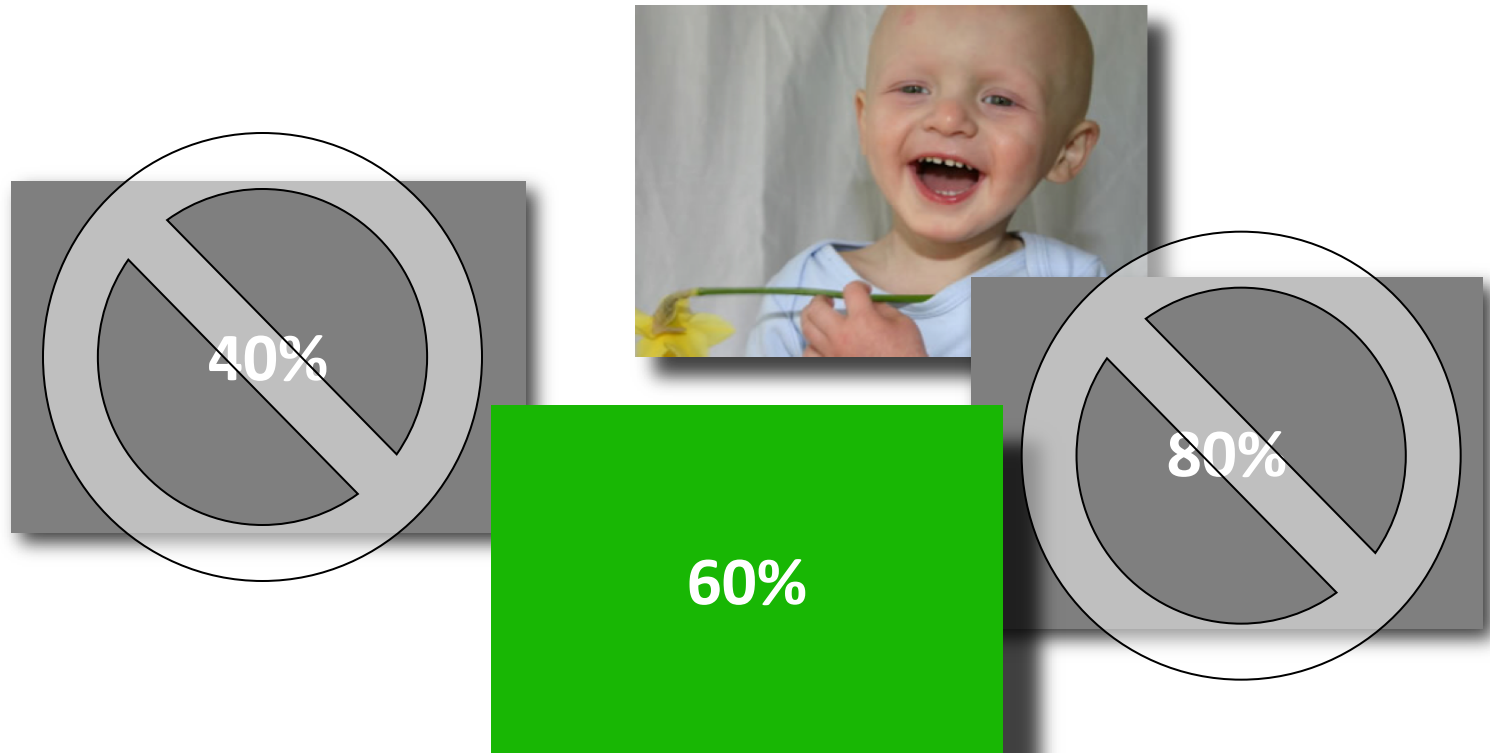
Hoeveel % van alle mensen krijgt kanker?



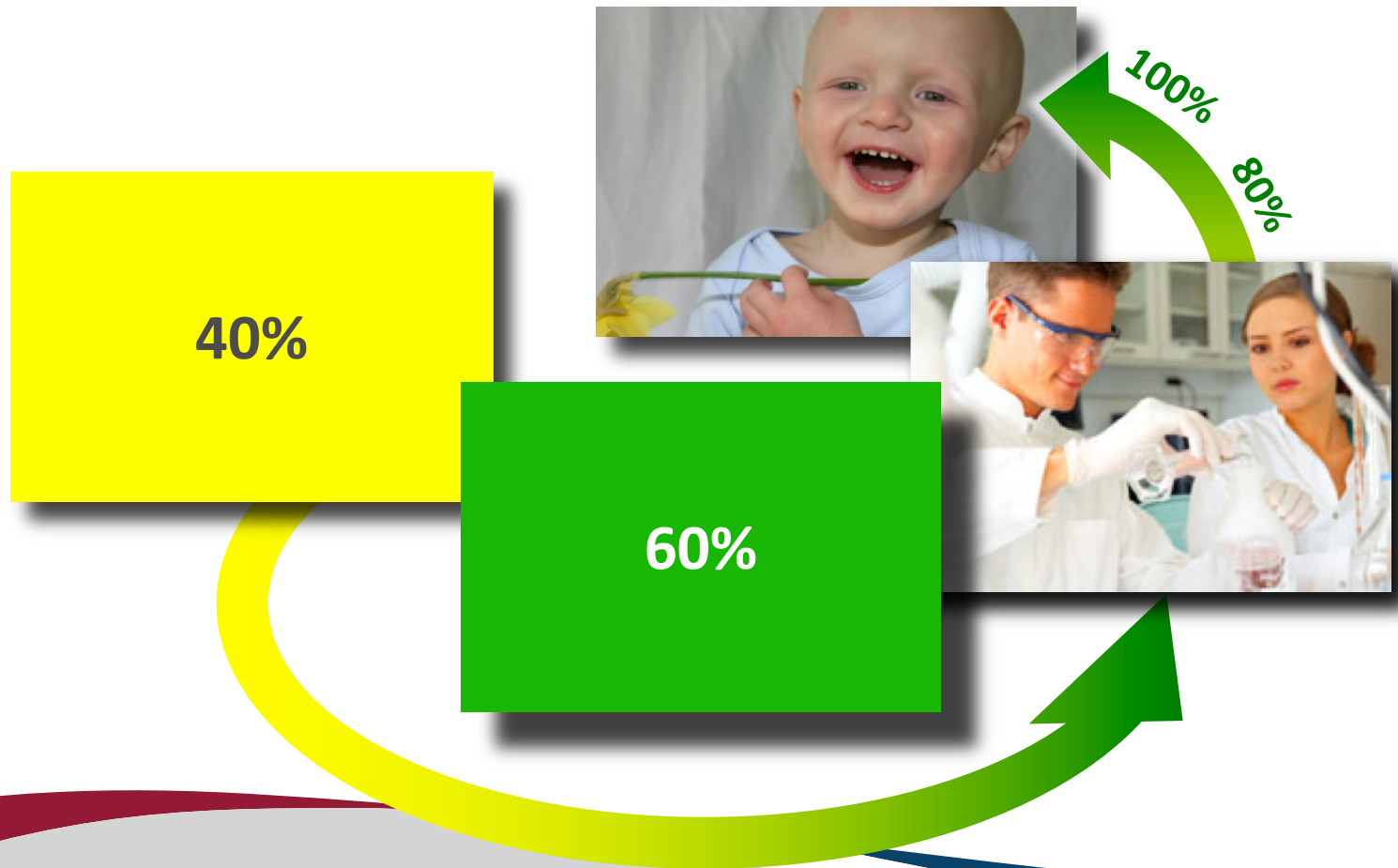
Hoeveel % van alle kankerpatiënten kunnen genezen worden?



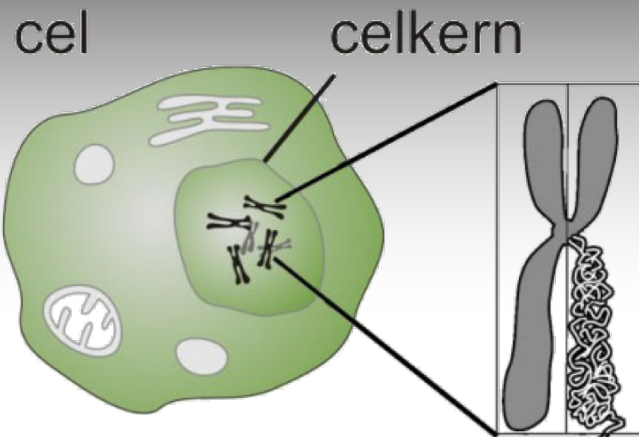
Hoeveel % van alle kankerpatiënten kunnen genezen worden?



Hoeveel % van alle kankerpatiënten kunnen genezen worden?



Ontstaan van tumoren

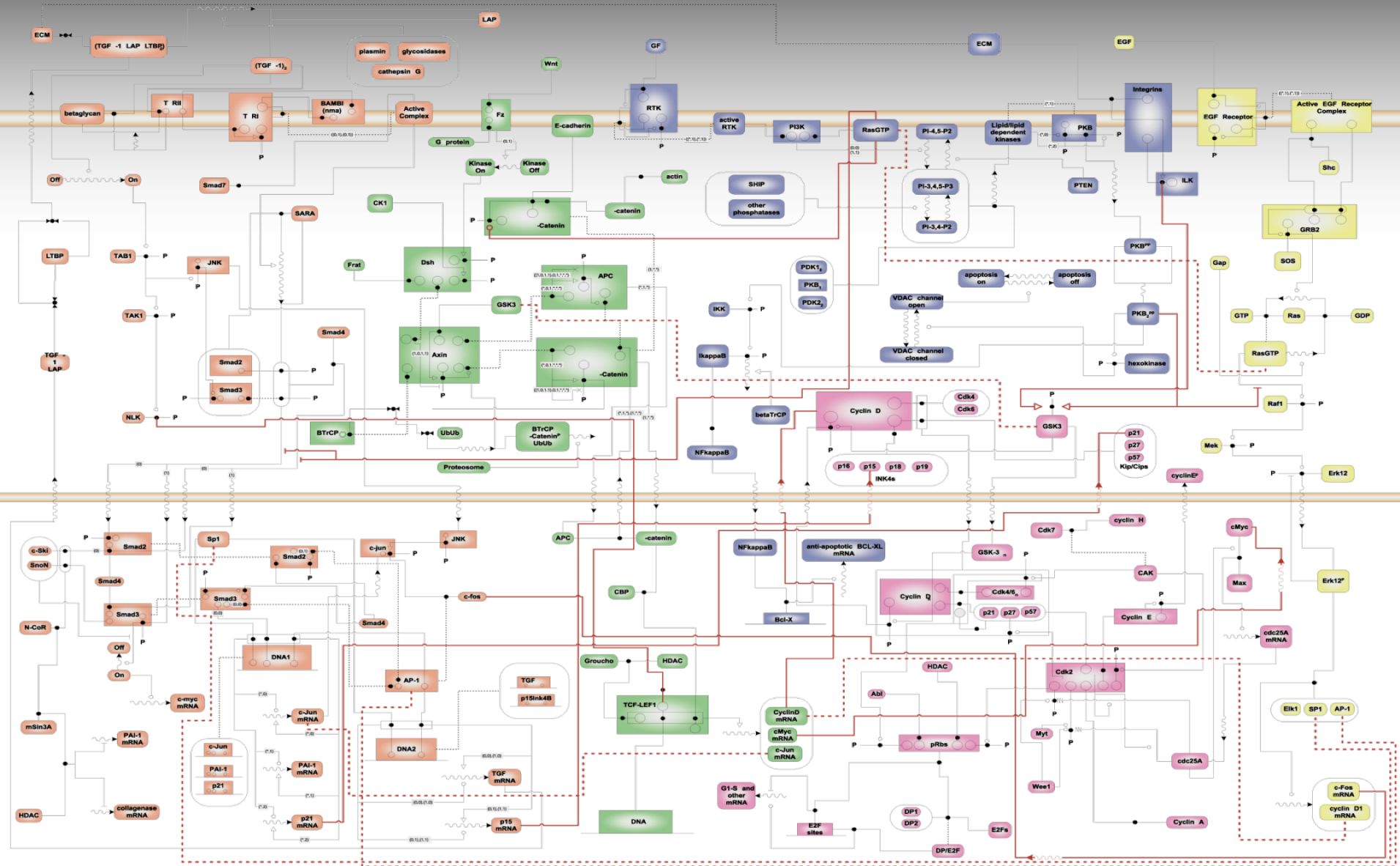


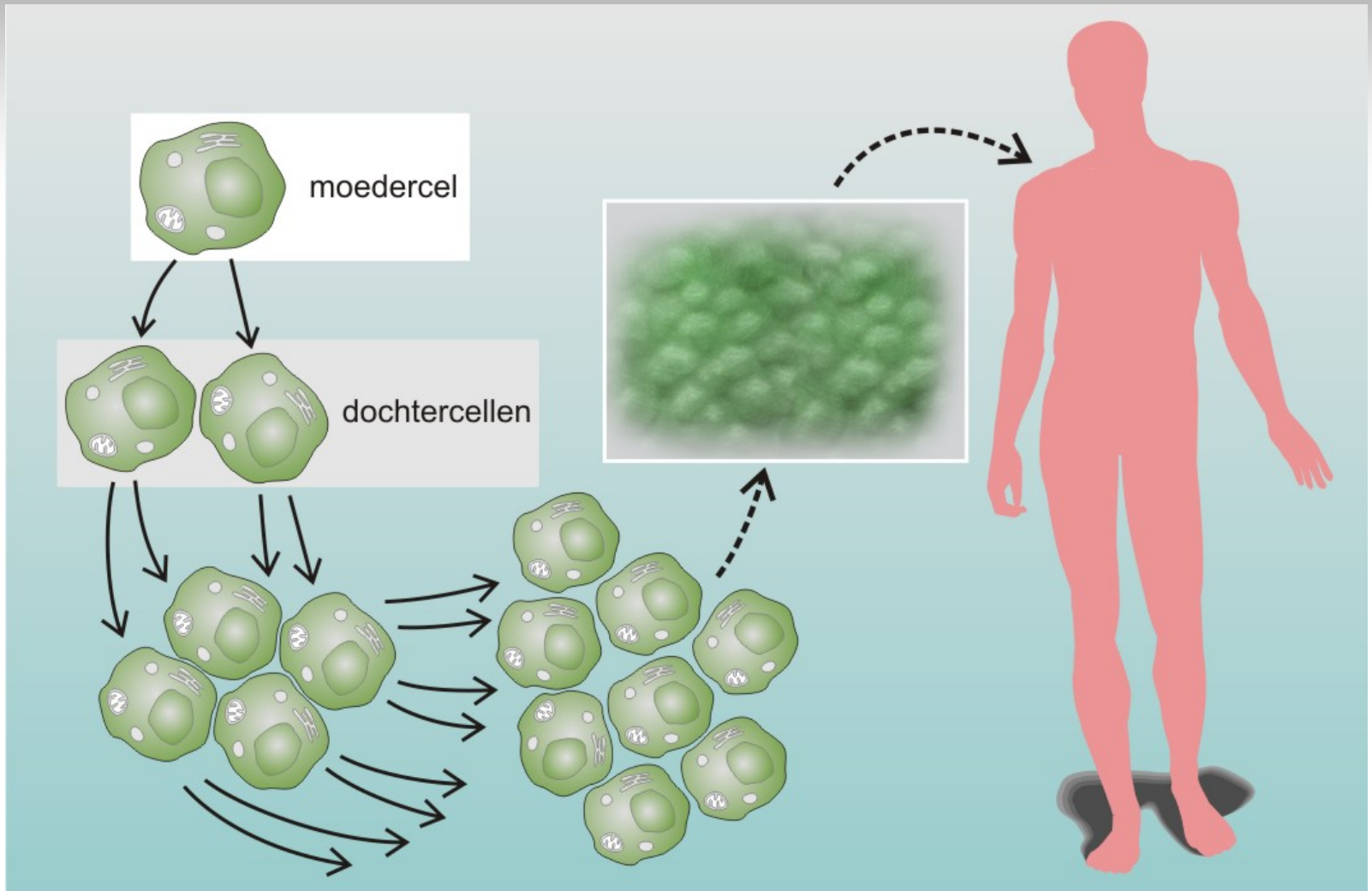
chromosoom

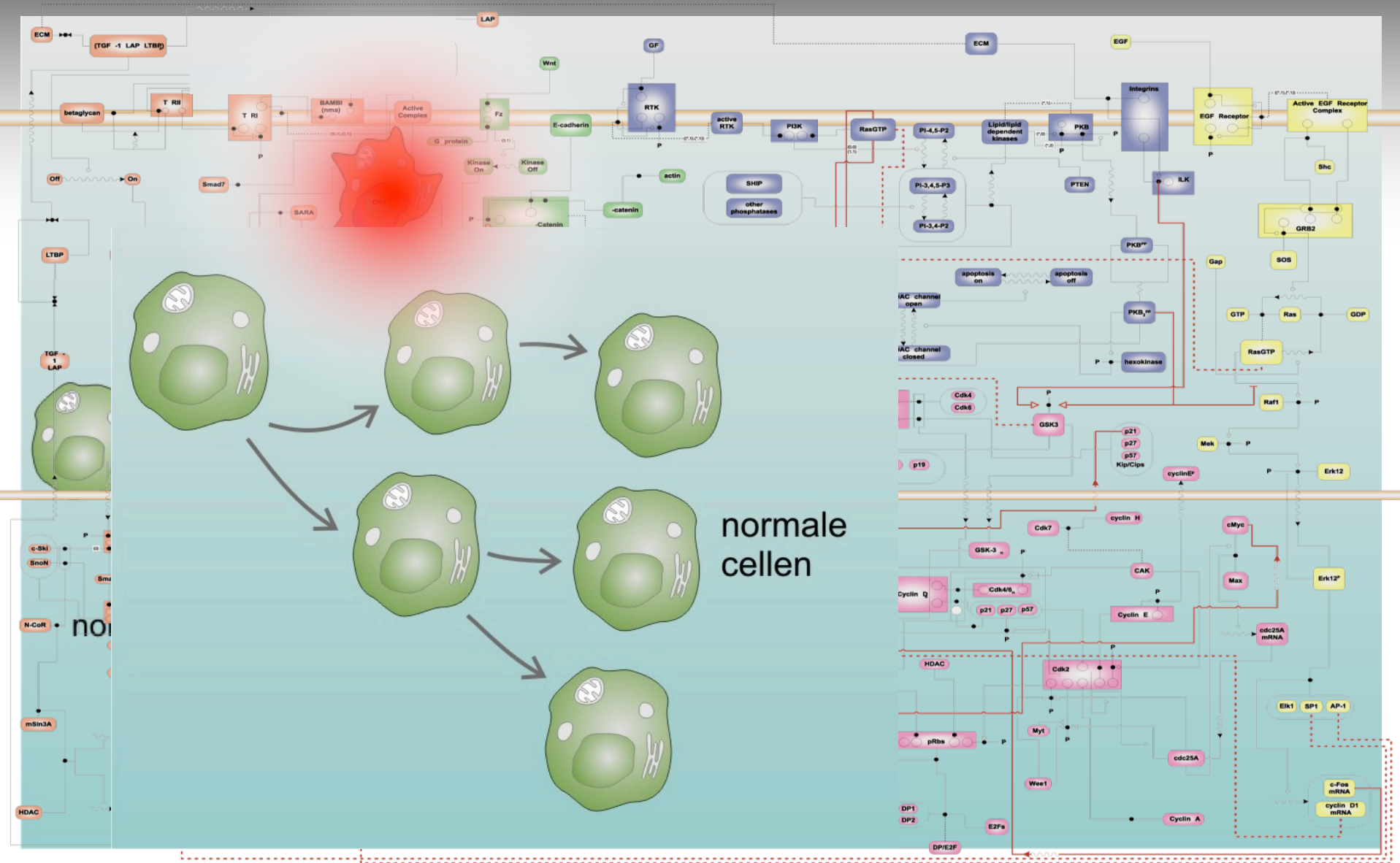


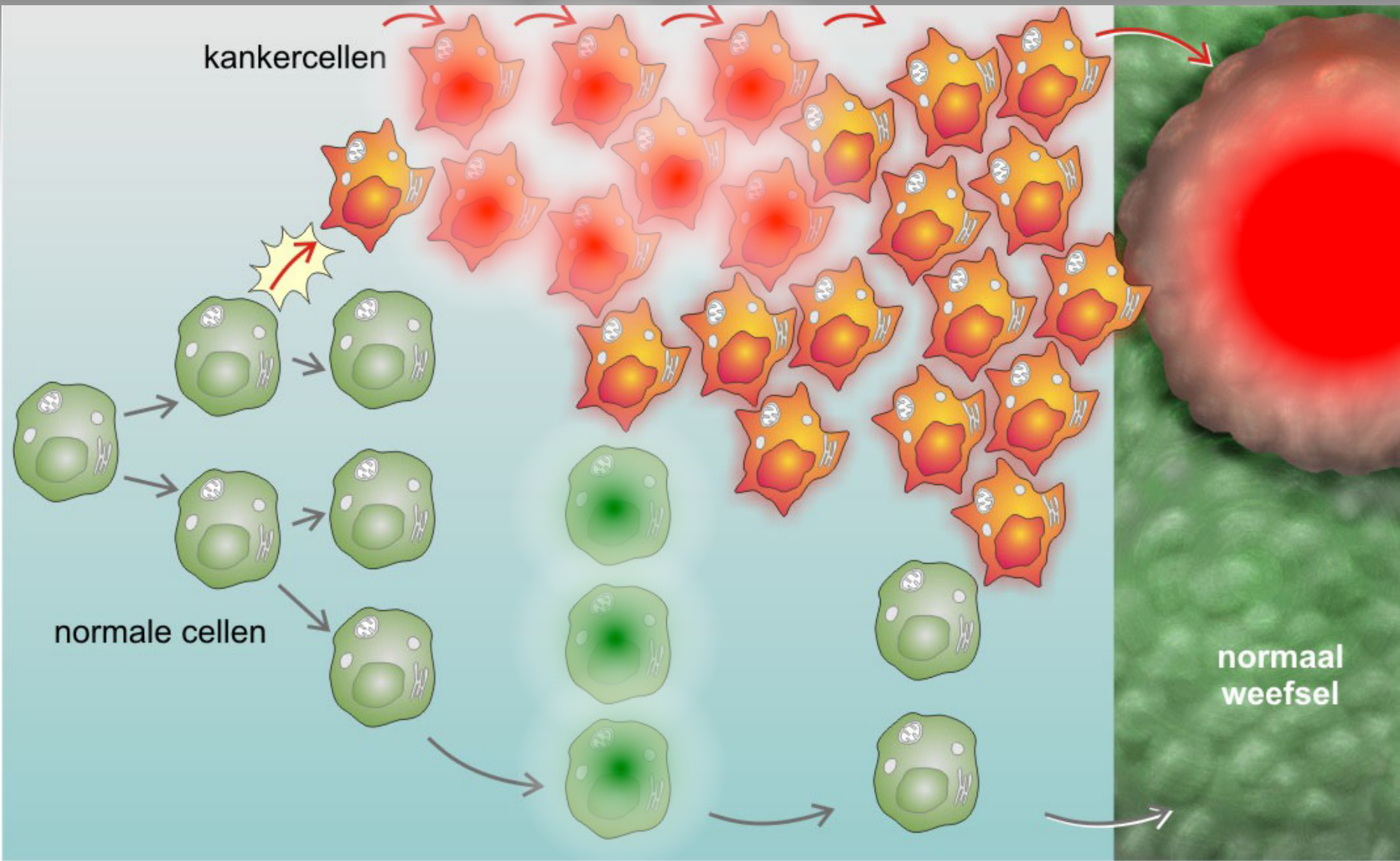
opgerold DNA

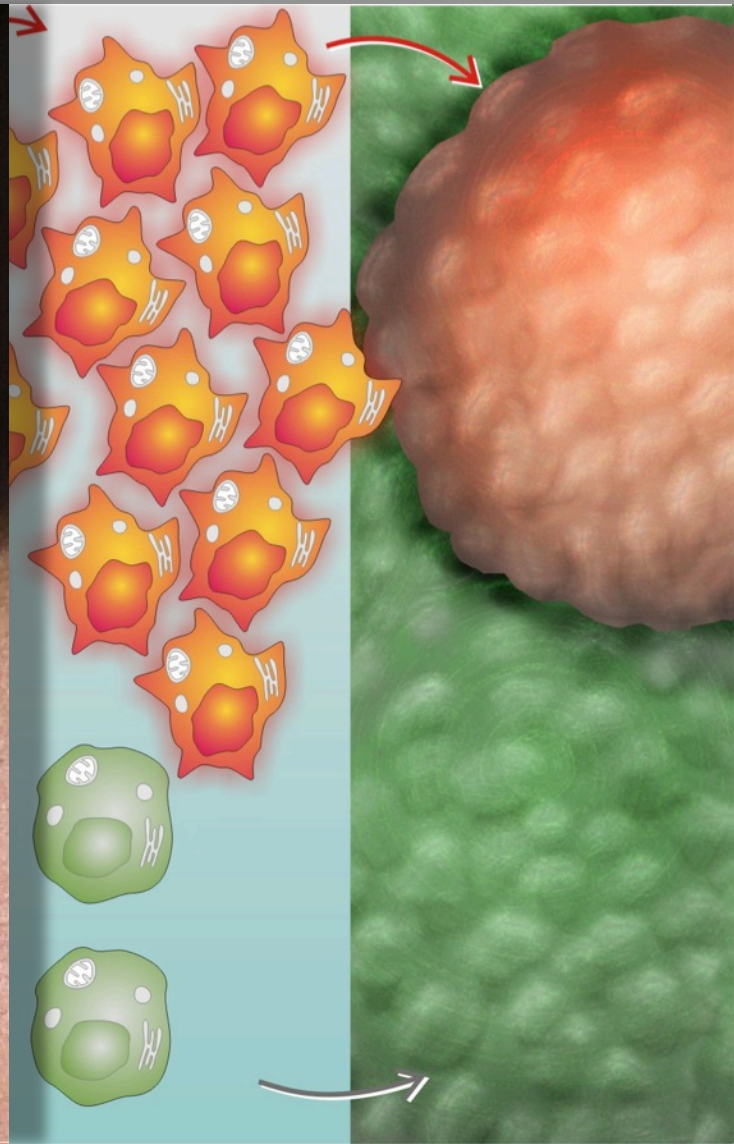
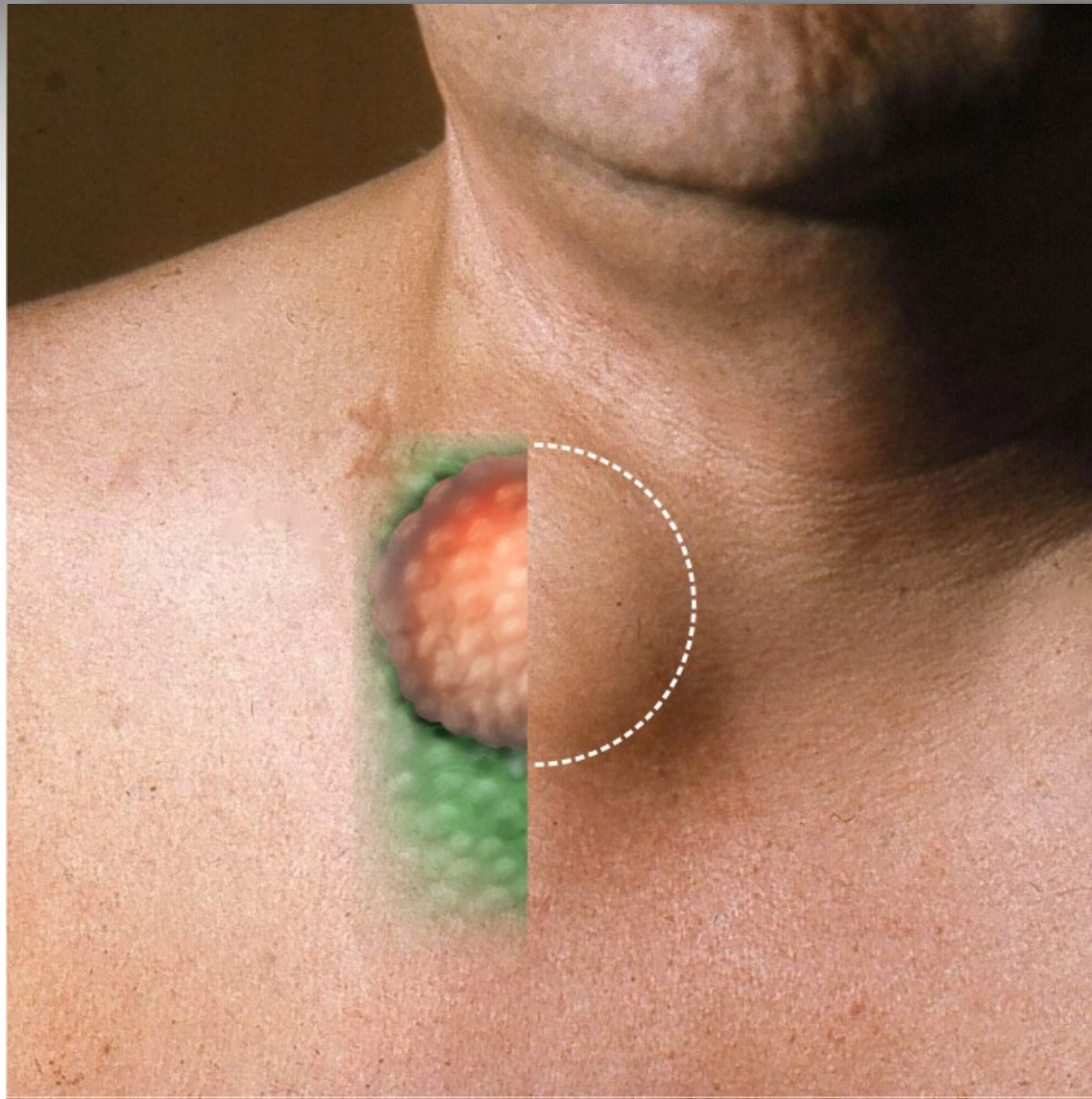




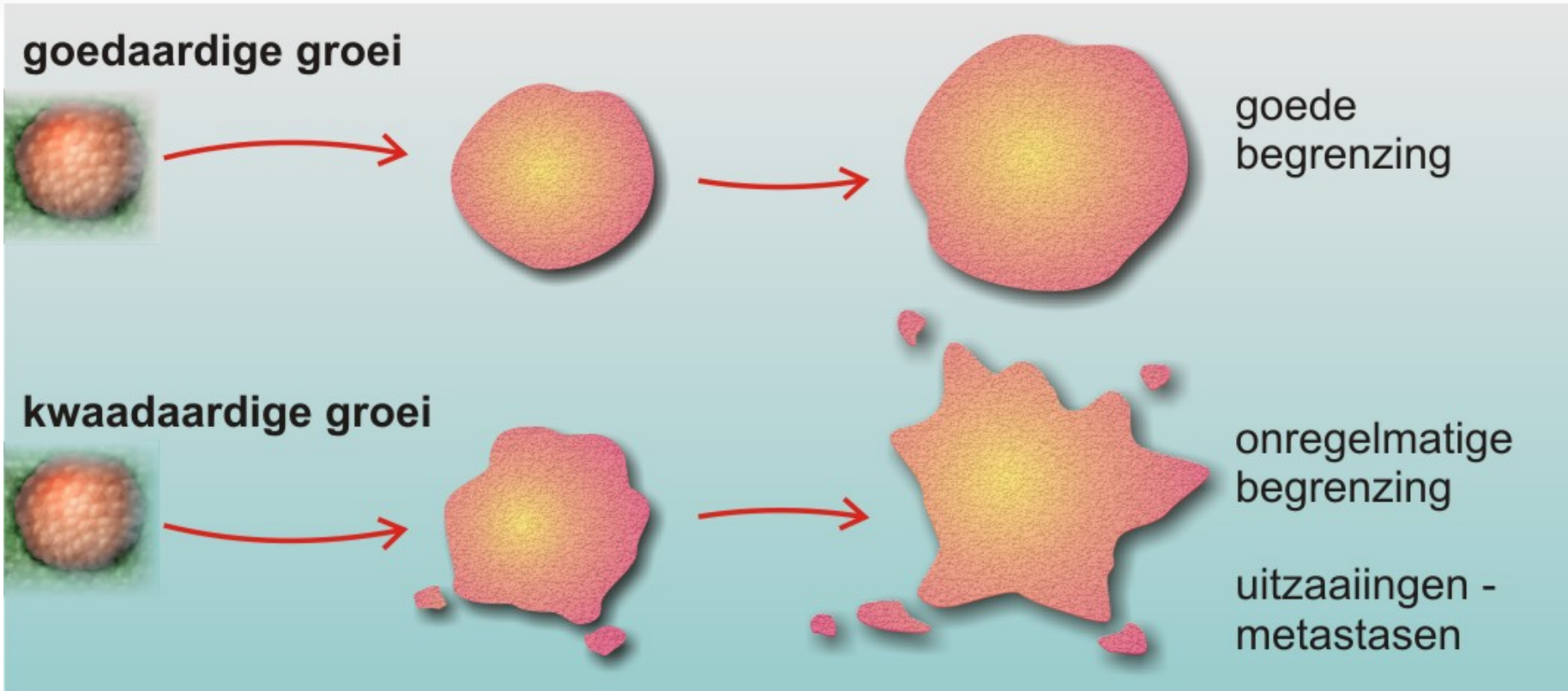


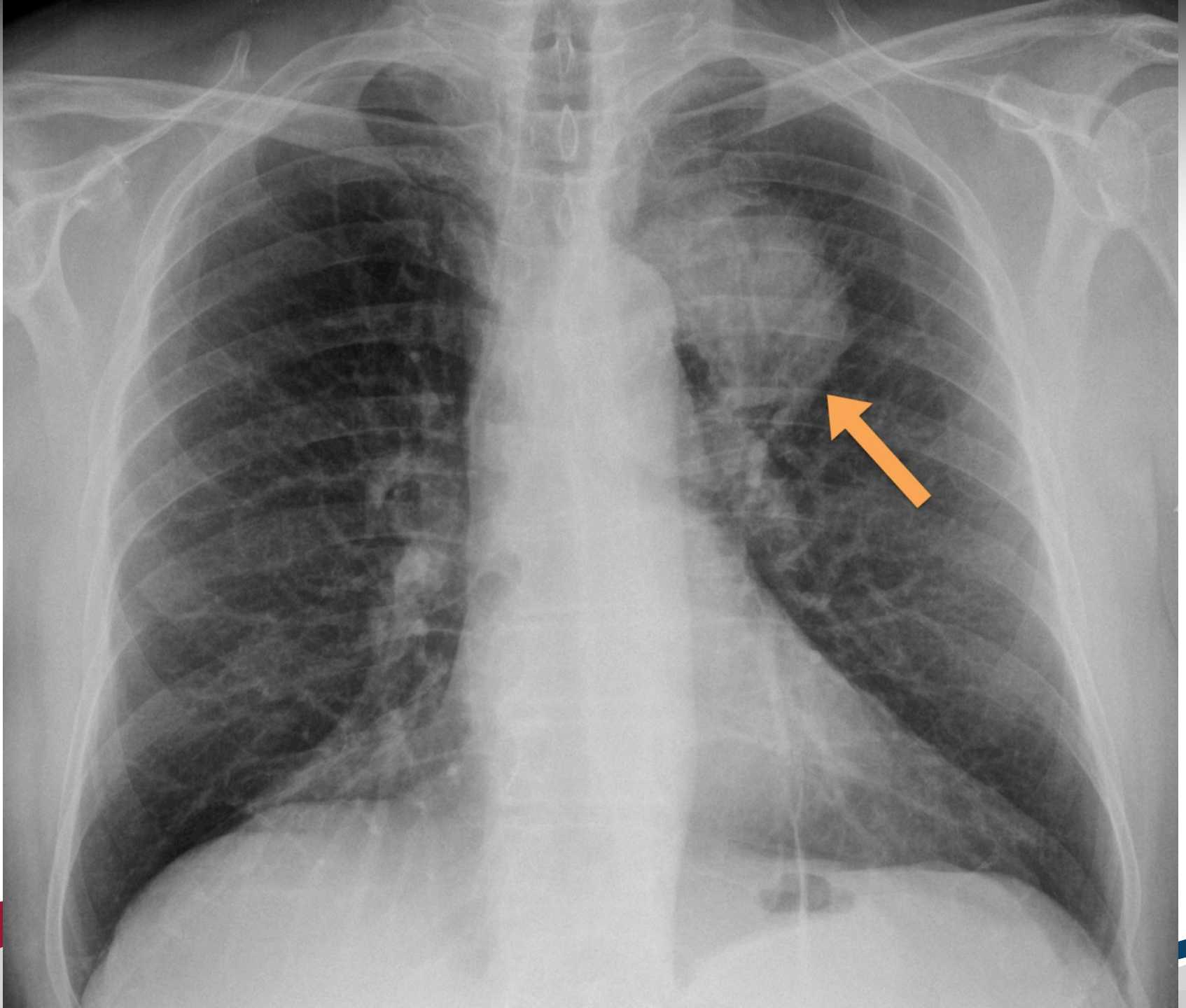


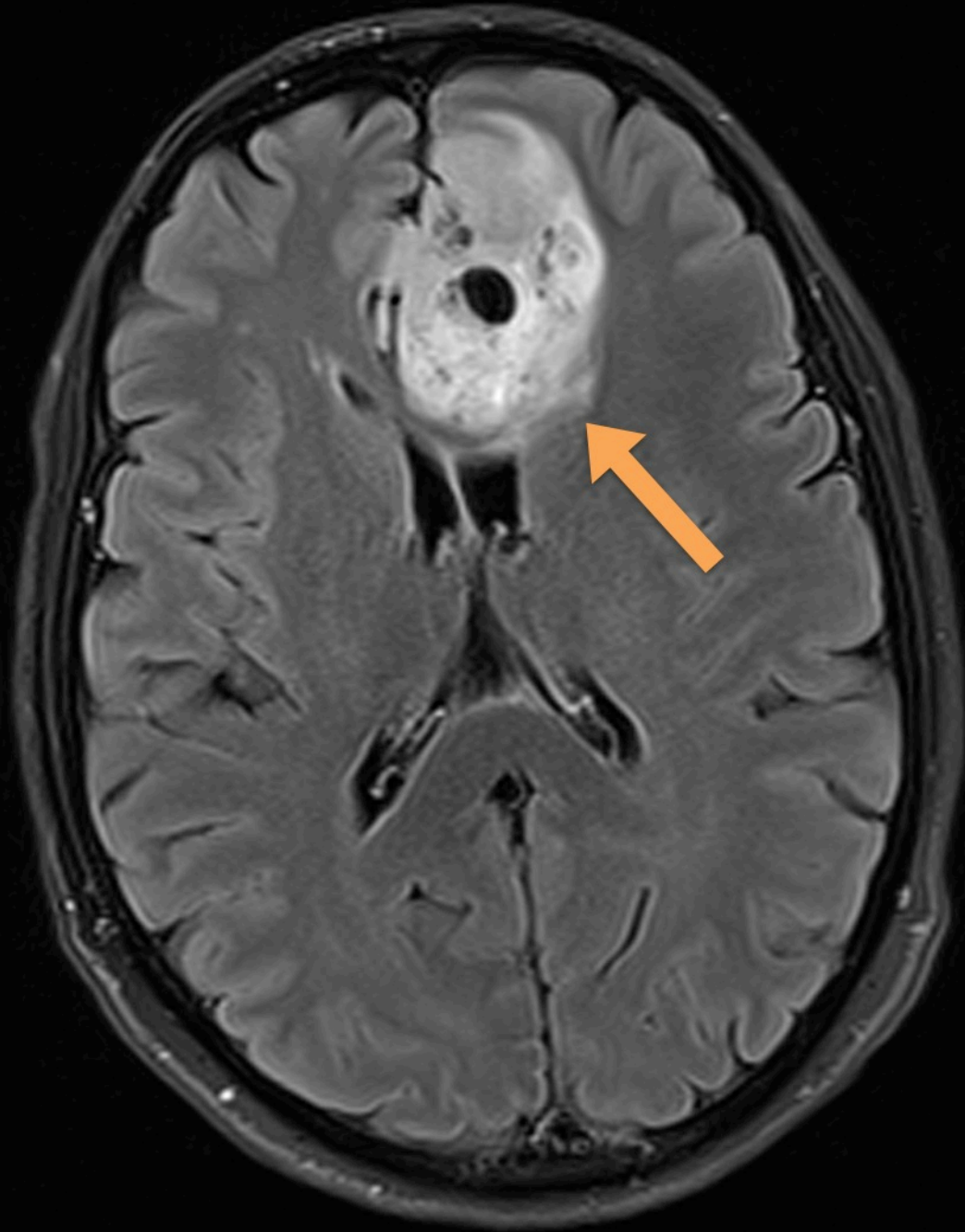




Tumorgroei

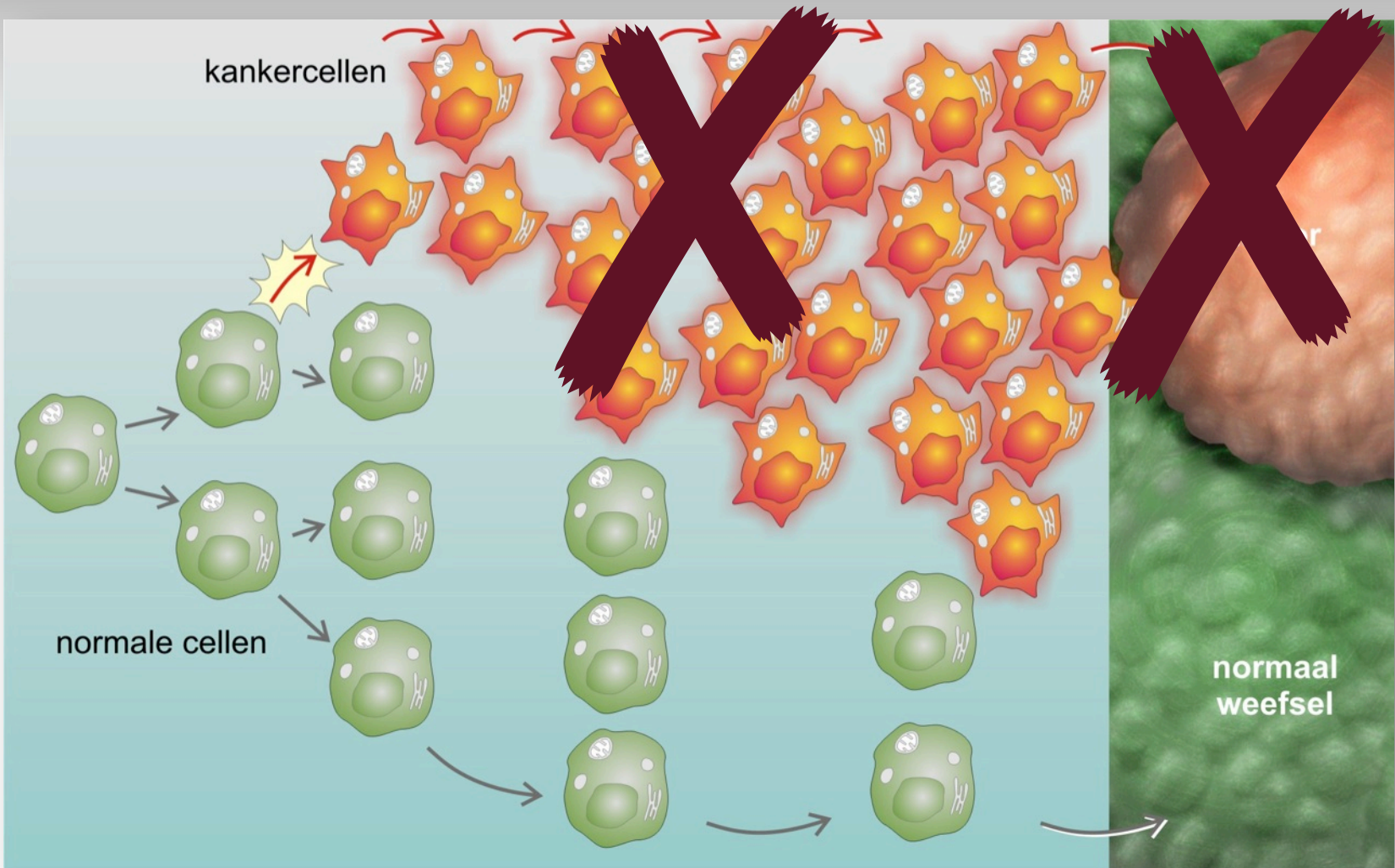






Behandeling

- **Ideale behandeling**
 - ✓ tumor + uitzaaiingen doen verdwijnen
 - ✓ kwaadaardig karakter blokkeren
 - ✓ middelen met selectiviteit gebruiken
 - Enkel kankercellen doden en niet de normale cellen



Klassieke of conventionele therapieën		Nieuwere therapievormen (al dan niet in experimenteel stadium)
chirurgie	beenmerg- of stamceltransplantatie (specifiek voor bloedkankers)	gentherapie
chemotherapie (systemische therapie)		immunotherapie
radiotherapie		antiangiogene therapie
combinatie van therapieën andere therapieën		specifiek doelgerichte (moleculaire) therapieën

Immuuntherapie: waar staan we vandaag?



HOME

>

NIEUWS

>

BINNENLAND

Maggie De Block breidt terugbetaling immunotherapie uit
21/12/2016 om 07:04 | Bron: BELGA

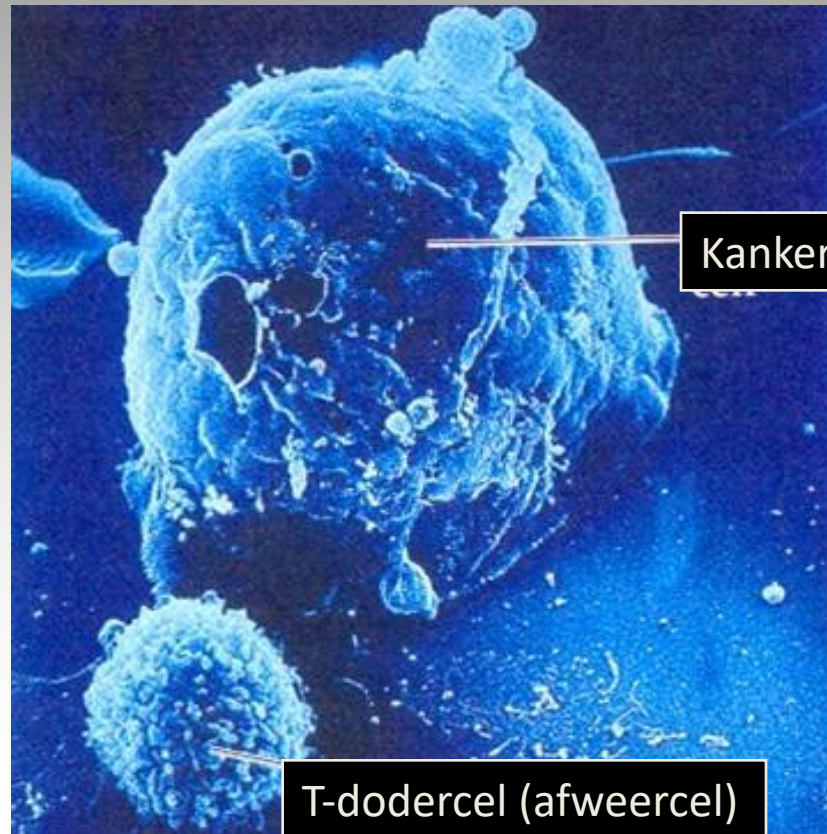
Federaal minister van Volksgezondheid Maggie De Block (Open VLD) kondigt woensdag in Le Soir aan dat ze het gebruik van immunotherapie gaat toestaan voor nieuwe kankers. Binnen drie jaar zal het om 10.000 patiënten gaan, tegenover 500 vandaag.

De therapie wordt momenteel alleen gegeven aan patiënten met melanoom, maar zal nu ook aangeboden worden aan patiënten met longkanker, niercelkanker en de ziekte van Hodgkin, een vorm van lymfeklierkanker. De lijst kan nog verder uitgebreid worden.

Kankerimmuuntherapie:
'Wetenschappelijke doorbraak van het jaar' in 2013

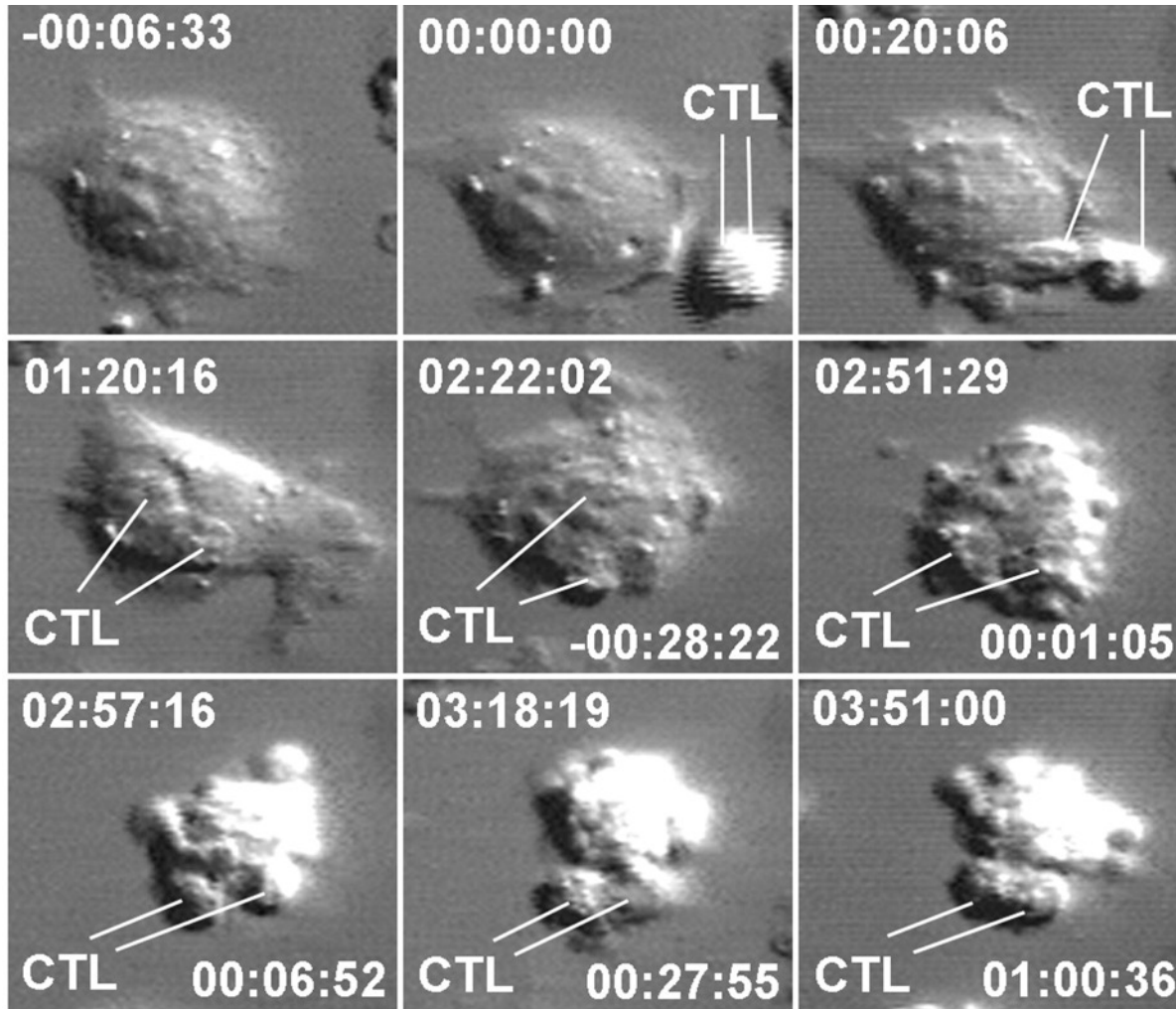


Doodskus...



Kankercel

T-dodercel (afweercel)



Shotton D M , and Attaran A PNAS 1998;95:15571-15576

Vaststaand feit:

Ons immuunsysteem bevat cellen die kankercellen kunnen doden



**Natuurlijke killer cel
= NK-cel**

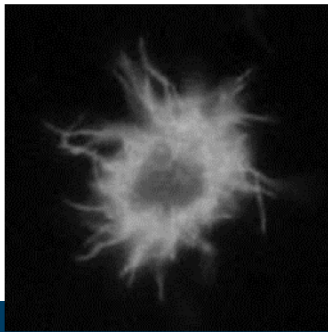


T-cel

T-cel heeft instructies nodig van de dendritische cel



Dendritische cel



AANVAL



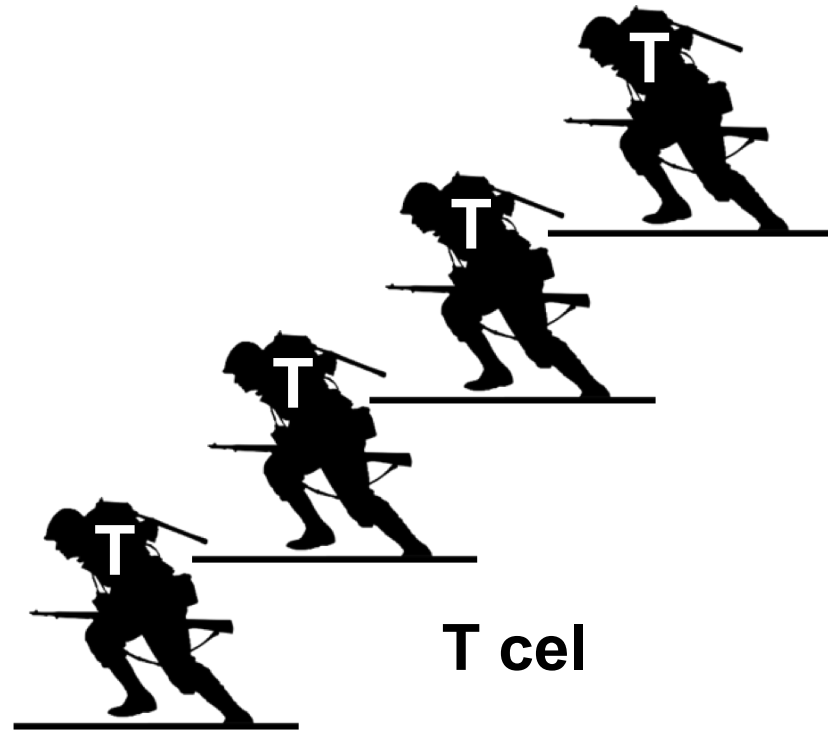
GEEN AANVAL

T-cel



Kankercel

**Dendritische
cel**

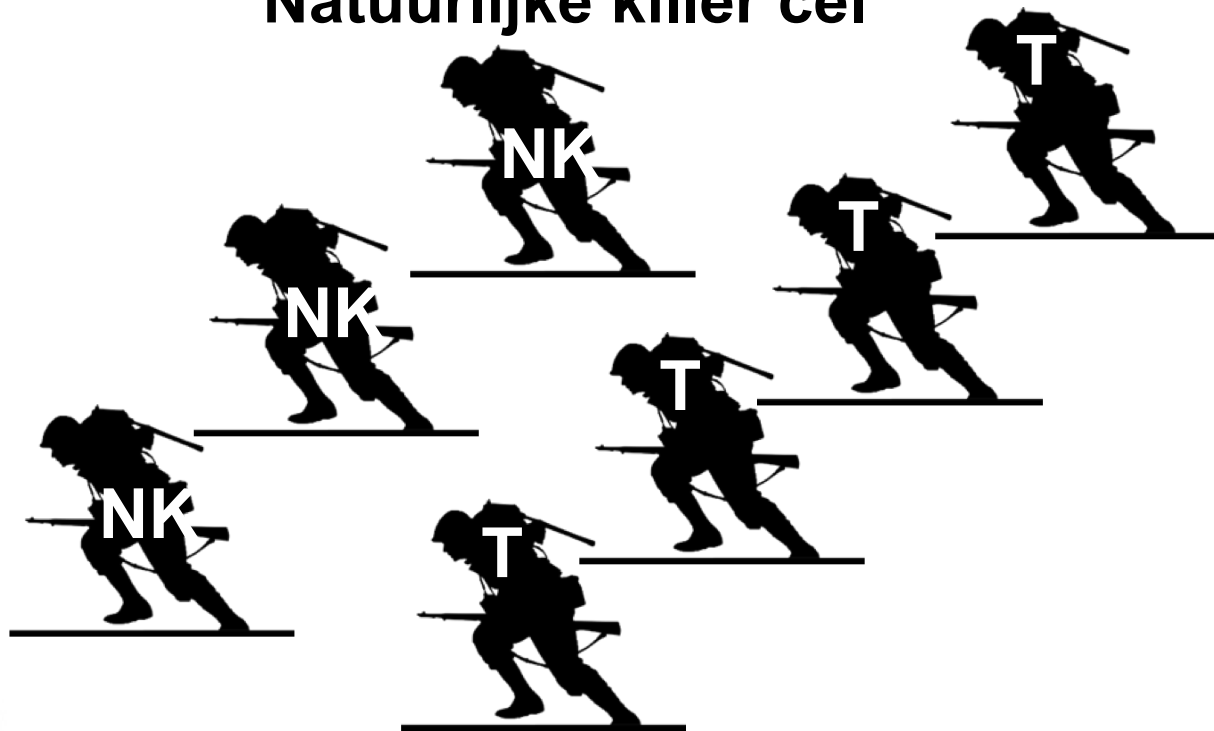


T cel

h
2
0
1
8



Natuurlijke killer cel



Dendritische
cel

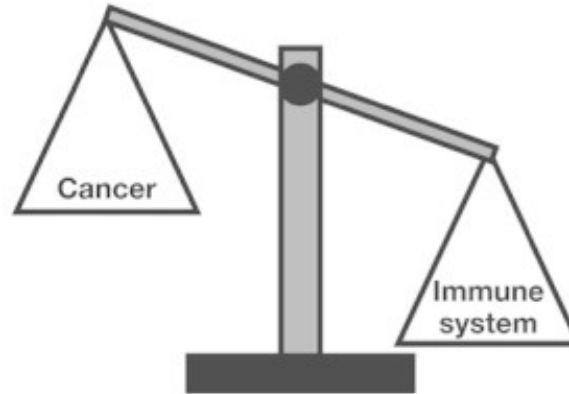


T cel

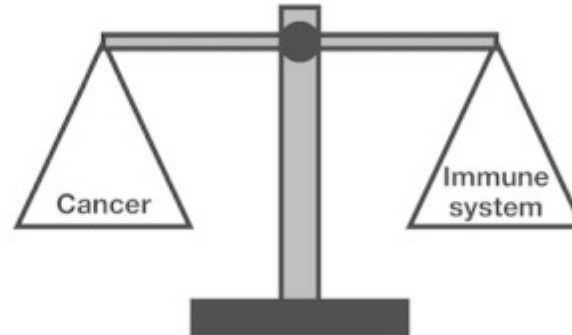
Immuunontsnapping



A Elimination



B Equilibrium

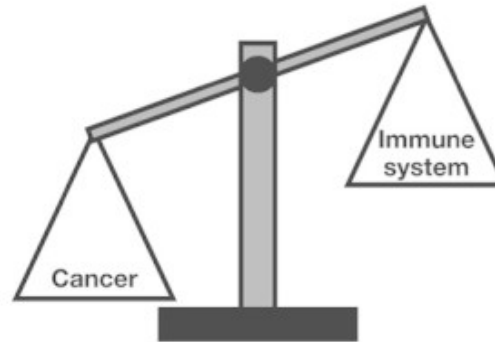


Finn O. J. Ann Oncol. 2012 Sep; 23(Suppl 8): viii6–viii9.

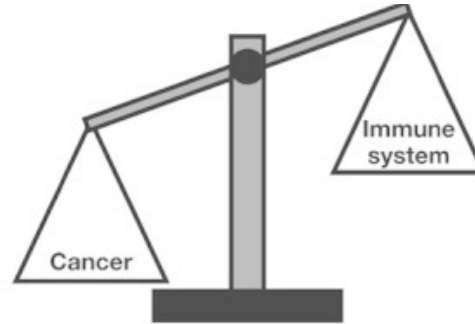
Immuunontsnapping



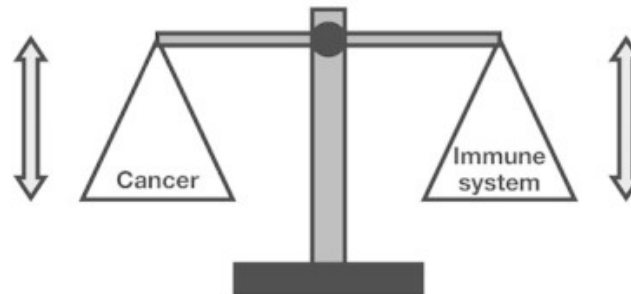
C Tumour escape and growth



D Increase in tumour-promoting immune cells



E Immunotherapy

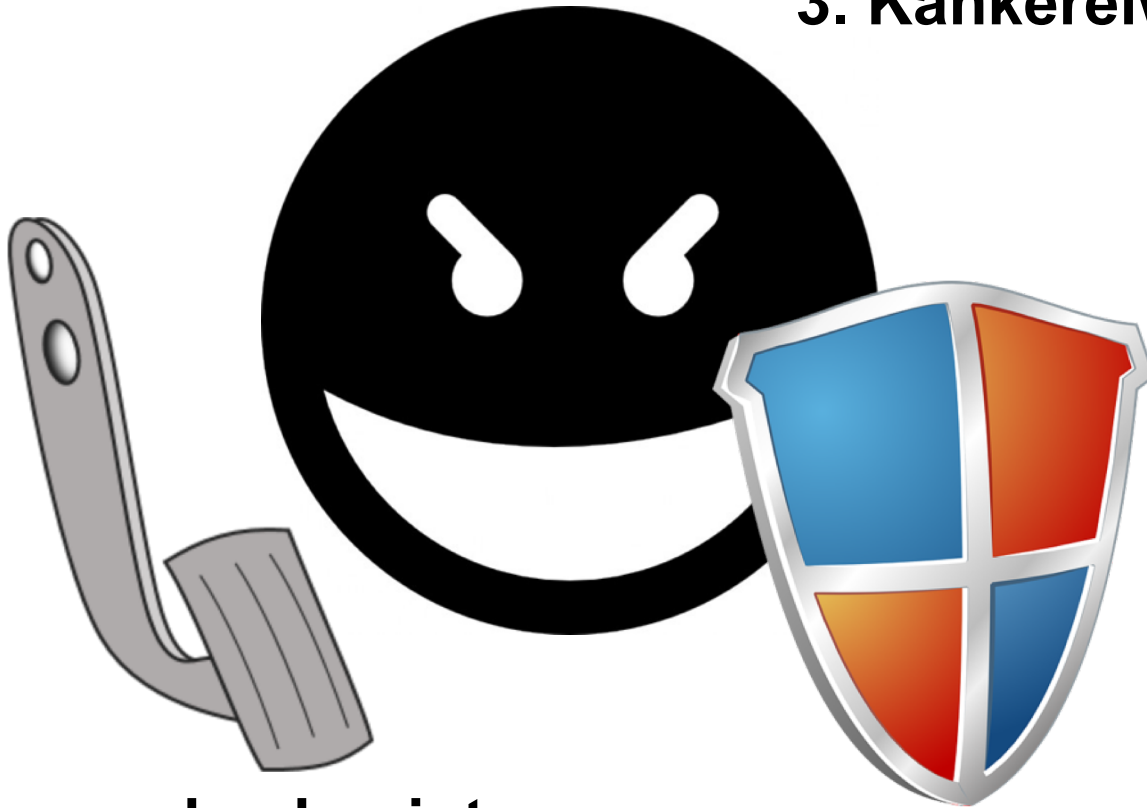


Finn O. J. Ann Oncol. 2012 Sep; 23(Suppl 8): viii6–viii9.

Immuunontsnapping

h
2
0
1
8

3. Kankereiwit weg

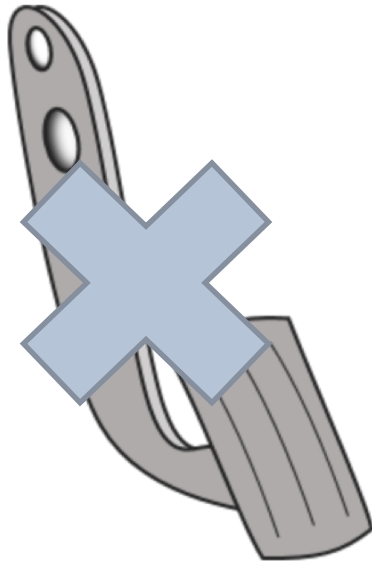


1. Immuuncheckpoint

2. Bindweefsel

1. Medicijnen als immuuntherapie

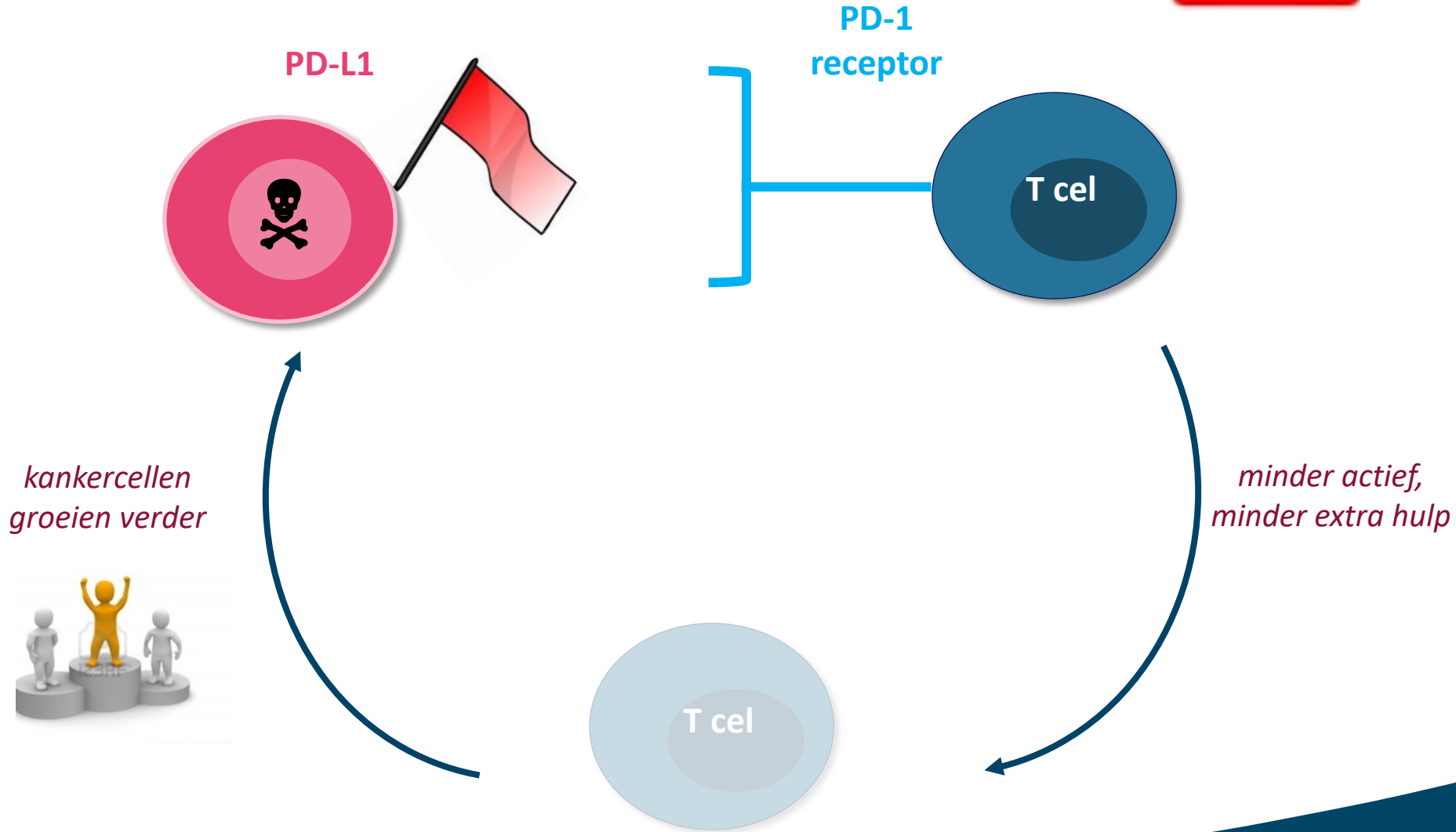
h
2
0
1
8



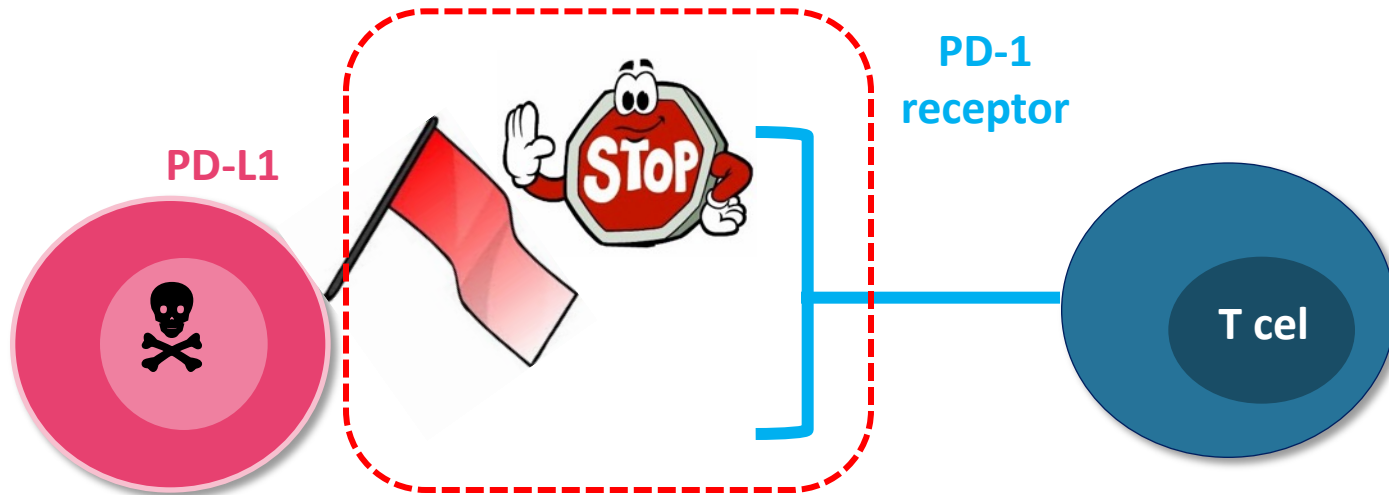
- Heel goede resultaten met minder nevenwerkingen dan chemotherapie
- Meerderheid van de kankerpatiënten heeft (nog) niet het gunstige effect van deze therapie

**Immuuncheckpoint blockers
(Monoclonale antilichamen die bepaalde
eiwitten binden)**

De ontsnapping...



De helpende hand: immuuntherapie

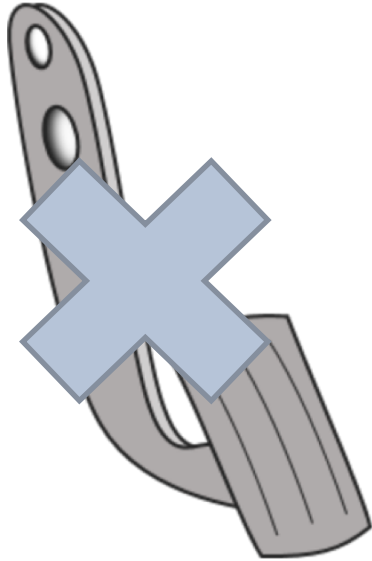


Medicijnnamen

- Opdivo®
- Keytruda®
- Tecentriq®

Mijn onderzoek met deze medicijnen

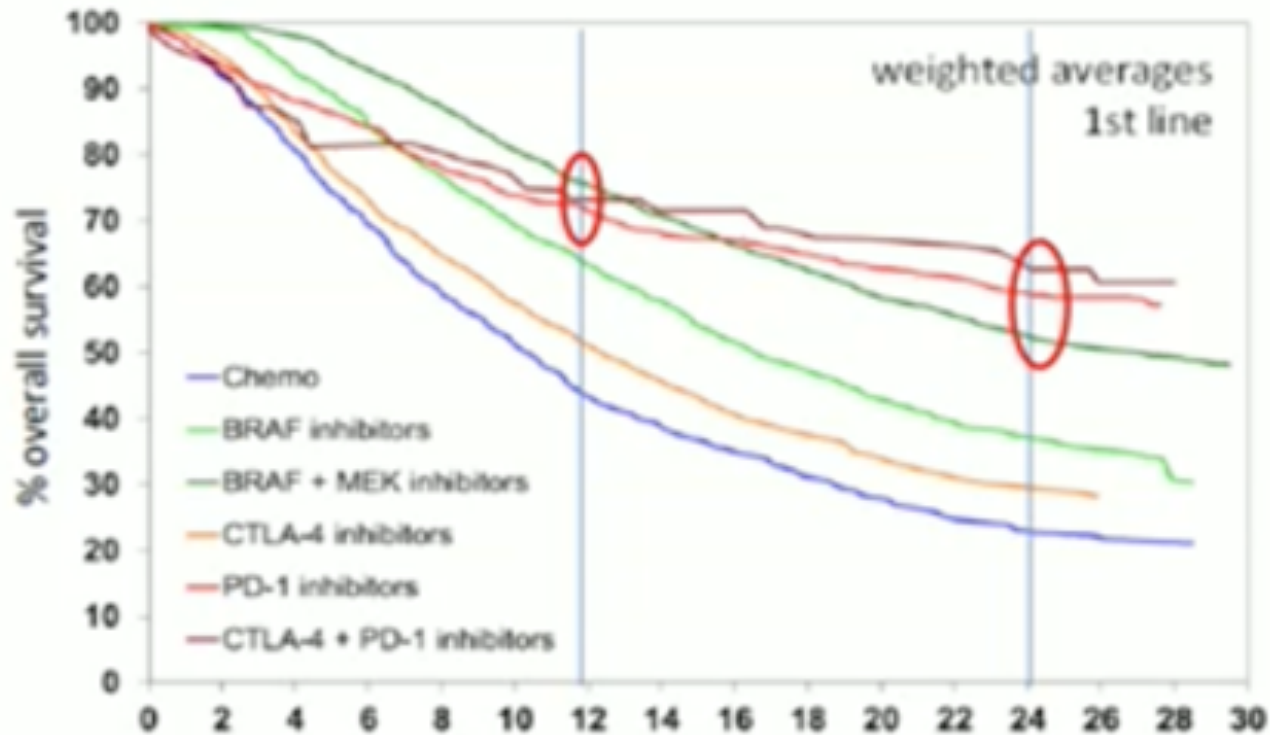
h
2
0
1
8



- Onderzoeken van nieuwe combinaties
- Ook nieuwe immuuncheckpoints opsporen en doelgerichte medicijnen testen


Immuuncheckpoint blockers

Overall Survival 2011-17



ESMO 2017

Ugurel et al. EJC 2017

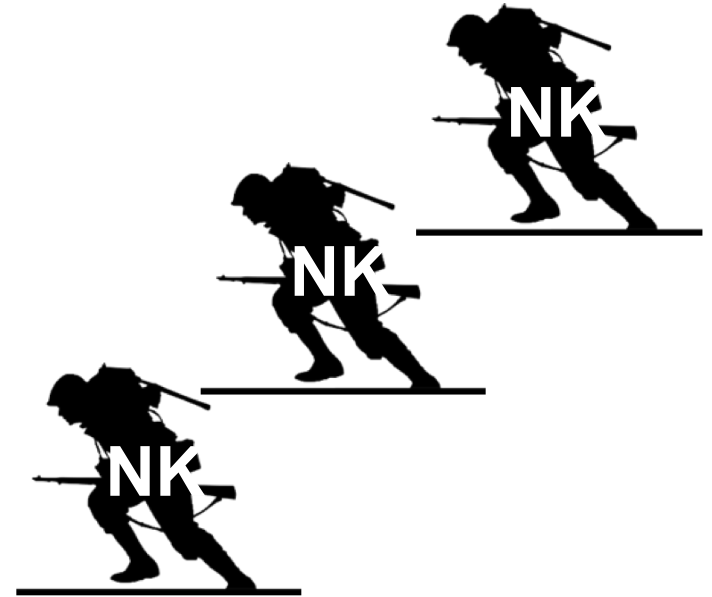
The Christie 
NHS Foundation Trust

2. Medicijnen om het bindweefsel te laten aanvallen

h
2
0
1
8



Bindweefsel



3. Celtherapie

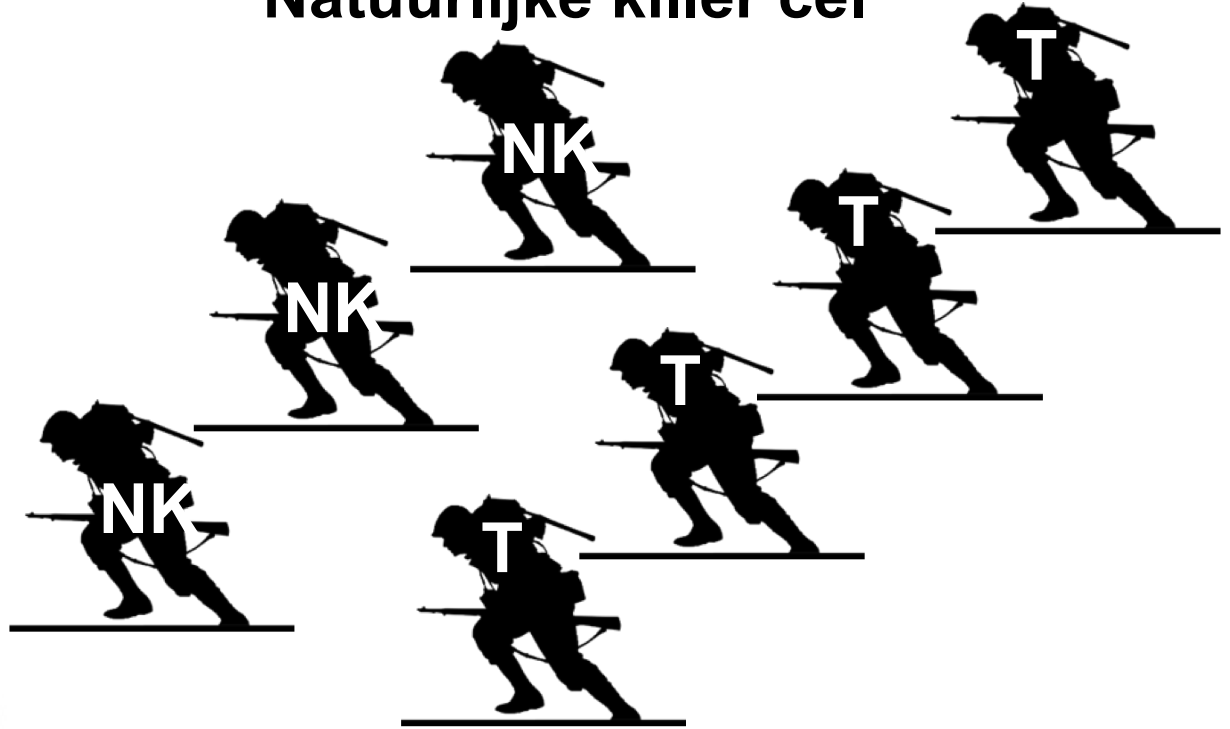
h
2
0
1
8



Dendritische
cel



Natuurlijke killer cel



T cel

Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG) @ UZA

- Patiënt-specifieke celtherapie
- Dendritische cellen: kanker, infectieziekten, multiple sclerose
- 3 steriele celverwerkingseenheden, werken volgens hoogste normen qua steriliteit en kwaliteit

TRANSLATIONEEL ONDERZOEK: van het lab naar het bed en terug



Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG) @ UZA



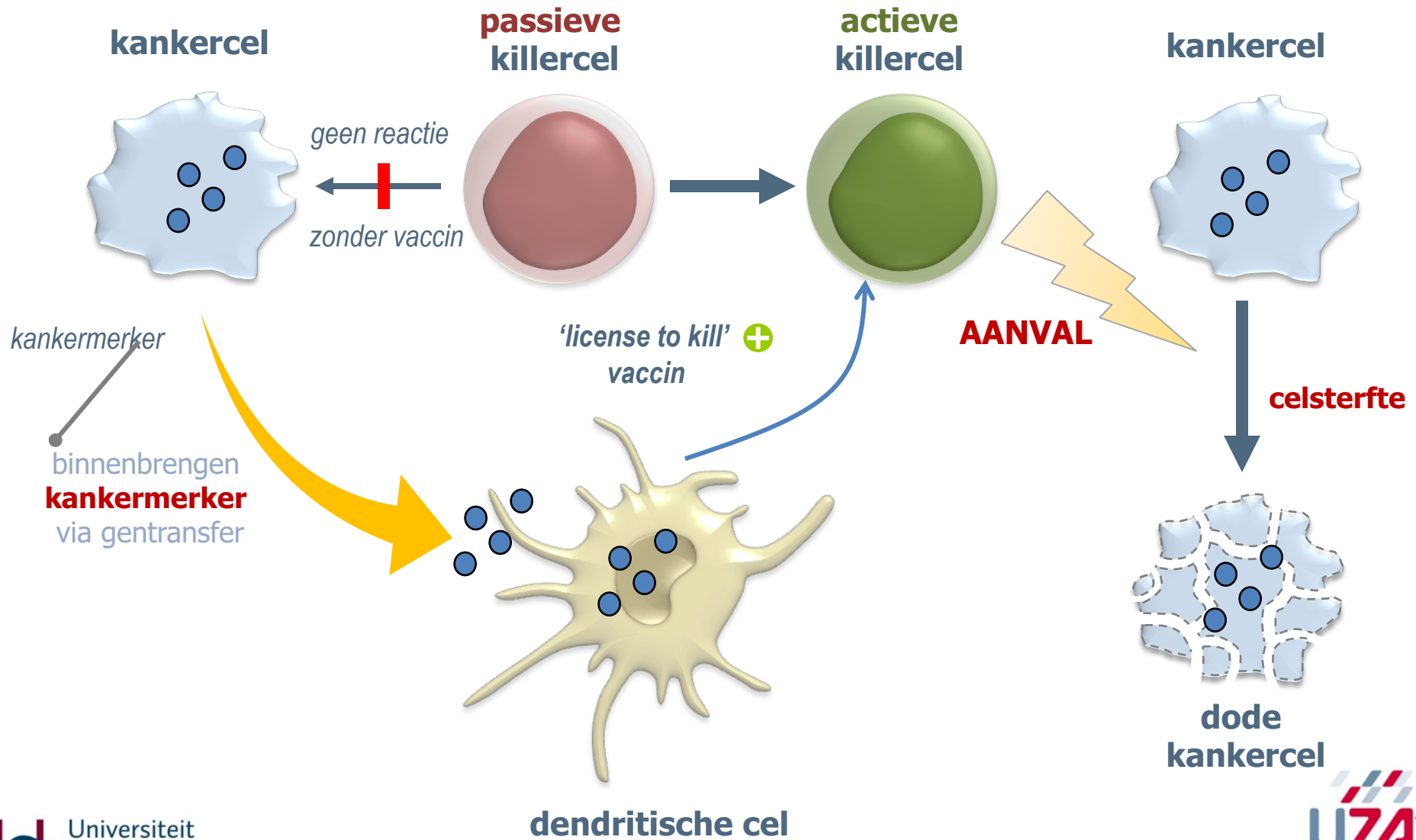
Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG) @ UZA



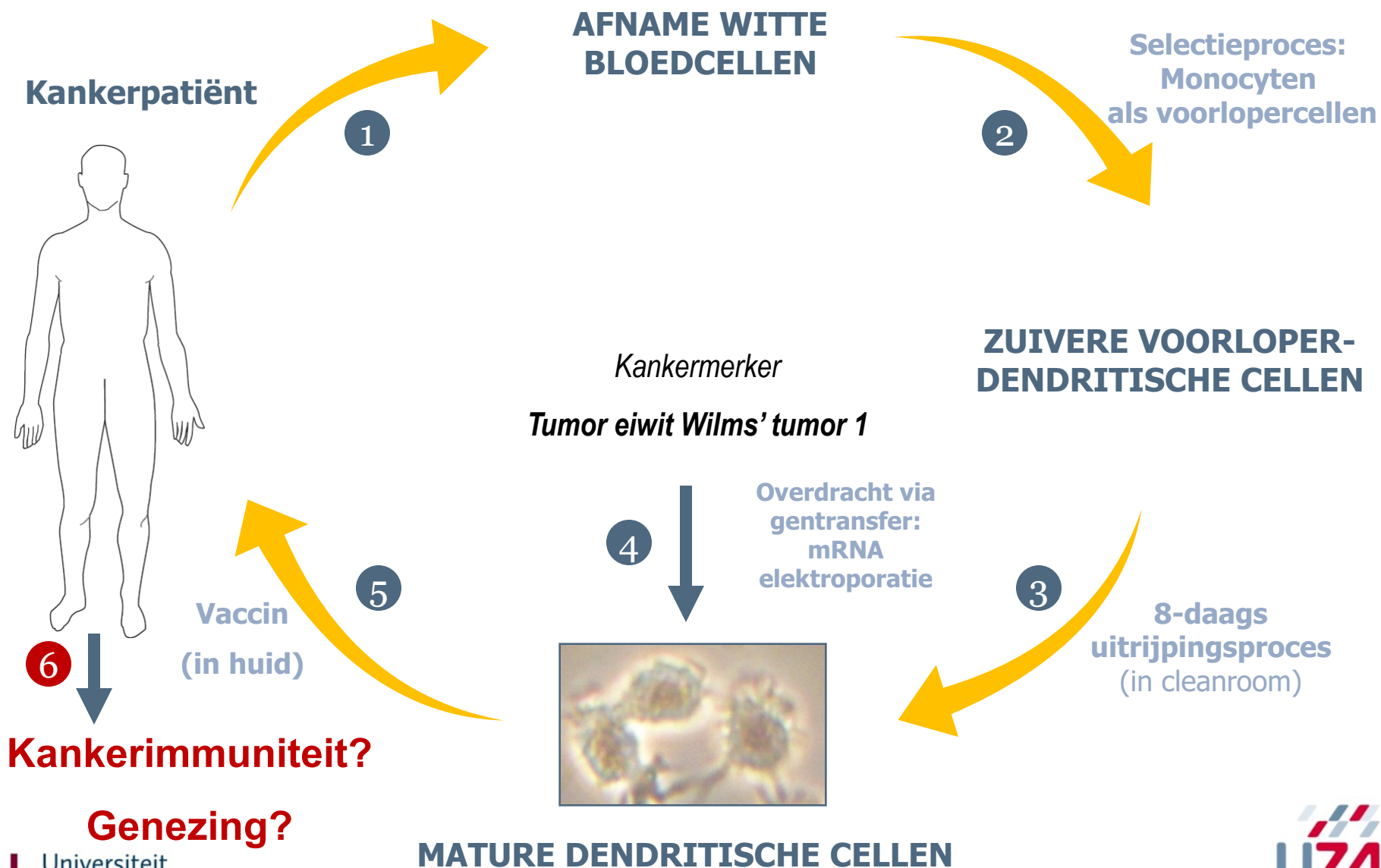
Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde (CCRG) @ UZA



Dendritisch celvaccin tegen kanker (therapeutische vaccinatie)



Dendritische cellen als kankervaccin op maat van de patiënt



Stap 1: Afname van witte bloedcellen



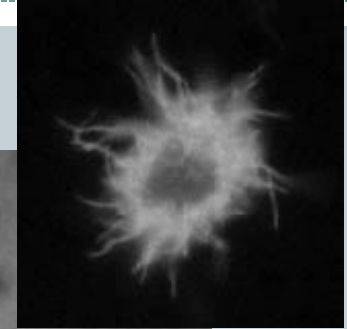
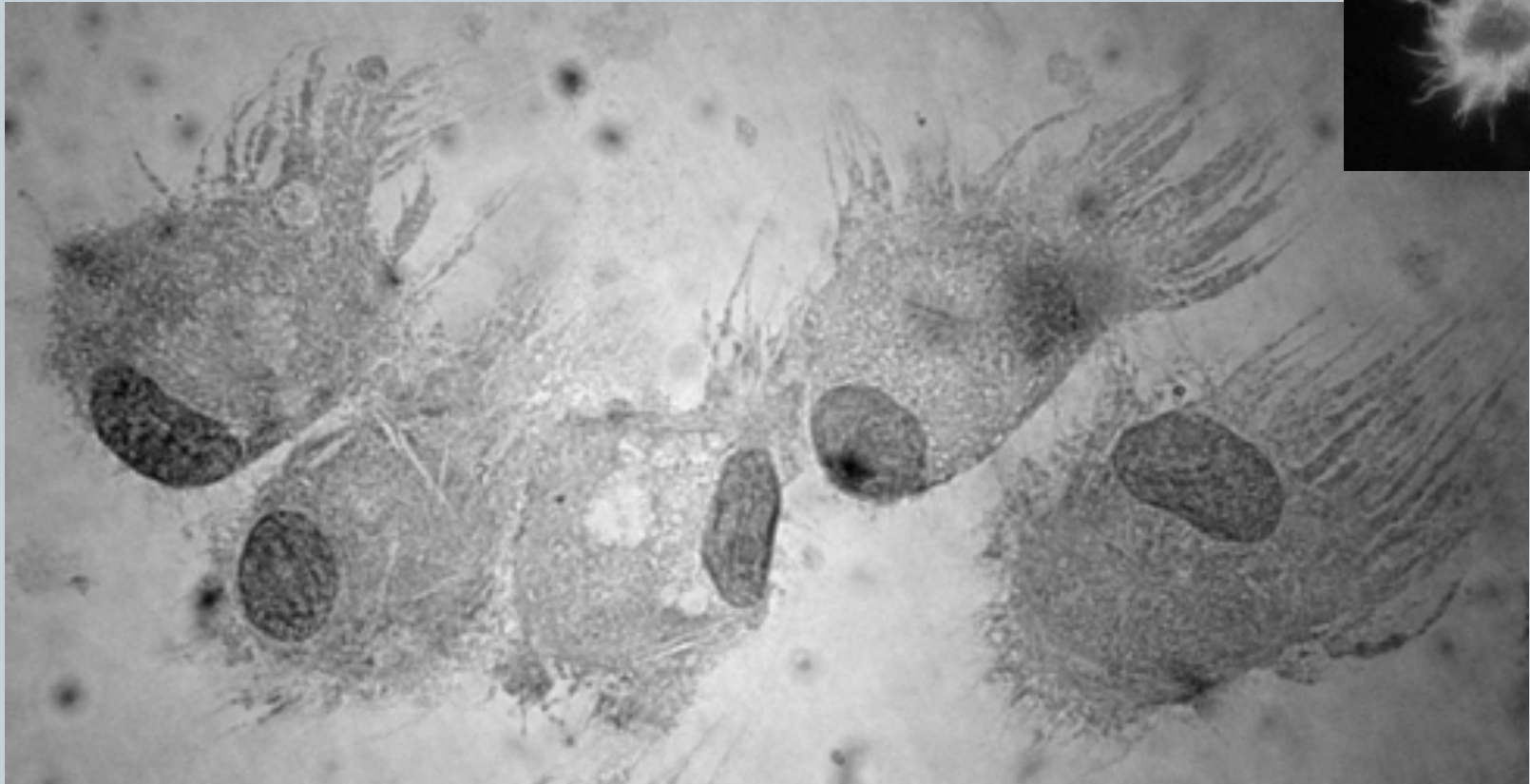
Stap 2: Opzuiveren van monocyten



Stap 3: Aanmaak dendritische cellen door kweek van monocyten met rijpingsstoffen



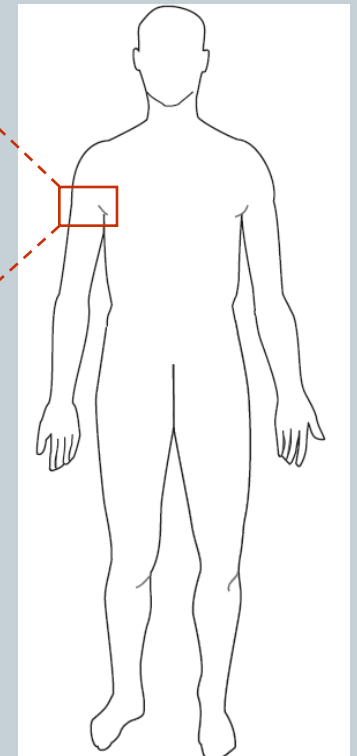
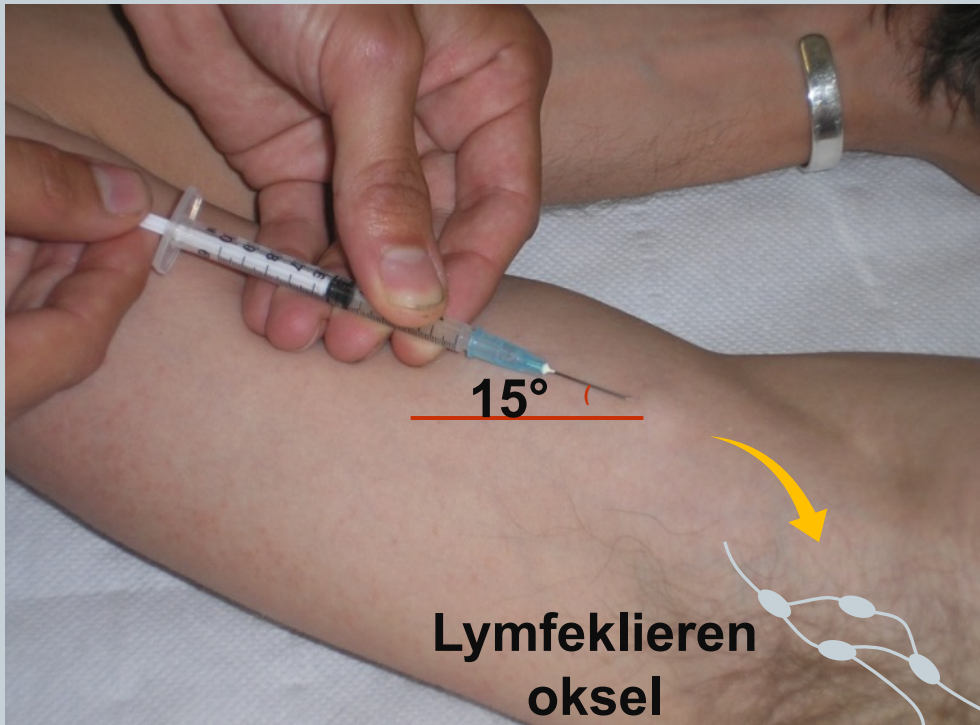
Dendritische cellen



Stap 4: Dendritische cellen opladen met het kankereiwit



Stap 5: Vaccinatie



4 vaccins elke 2 weken, daarna om de 2 maanden

Stap 6: Effecten bestuderen



- Huidtest
- Immuunmonitoring: activatie van killercellen meten
- Meten van tumormerker in het bloed
- Leukemie monitoren: ‘tijd tot herval’
- Overleving monitoren: ‘algemene overleving’



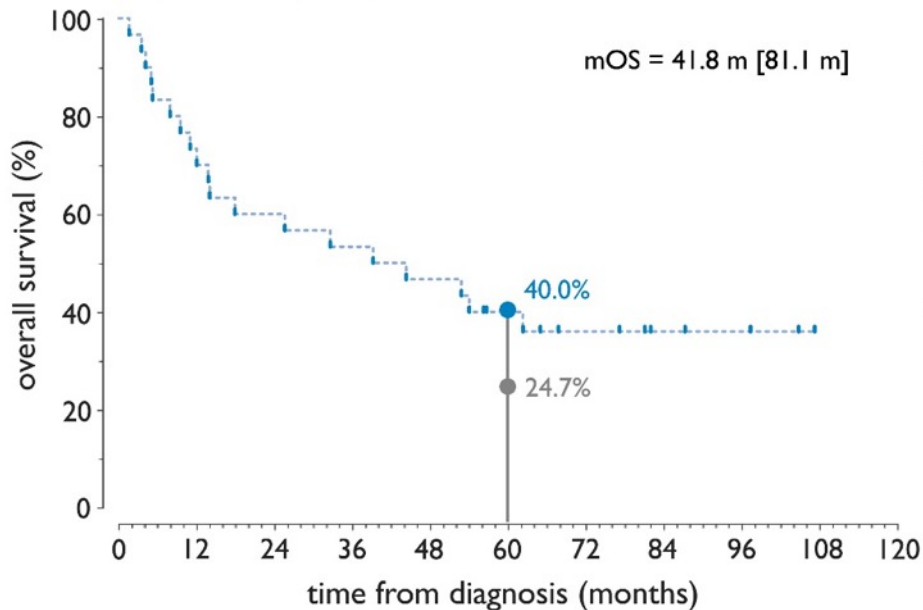
Huidtest



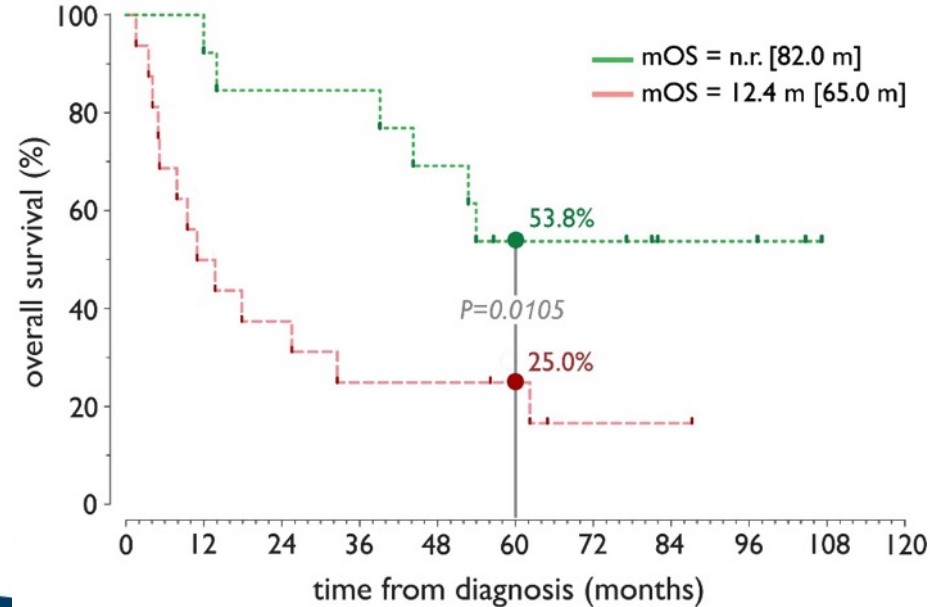
Acute myeloïde leukemie

- Immunotherapie na chemotherapie om herval te voorkomen
- Verwachte 5-jaarsoverleving: 24,7%
- 5-jaarsoverleving in onze studie: 40,0%
- 13/30 patiënten reageerden op het vaccin

A All patients (n=30)



D Responders (n=13) vs. non-responders (n=16)



Glioblastoom - hersentumor

Helpt van de patiënten nog in leven: 30,5 maanden
vergeleken met verwachte 14,7 maanden

Uitgezaaide borstkanker

Helpt van de patiënten nog in leven: 43,8 maanden
vergeleken met verwachte 21,7 maanden

Asbestkanker

Helpt van de patiënten nog in leven: 35,7 maanden
vergeleken met verwachte 22 maanden

Clinical use of dendritic cells for cancer therapy

Sébastien Anguille, Evelien L Smits, Eva Lion, Viggo F van Tendeloo, Zwi N Berneman

Since the mid-1990s, dendritic cells have been used in clinical trials as cellular mediators for therapeutic vaccination of patients with cancer. Dendritic-cell-based immunotherapy is safe and can induce antitumour immunity, even in patients with advanced disease. However, clinical responses have been disappointing, with classic objective tumour response rates rarely exceeding 15%. Paradoxically, findings from emerging research indicate that dendritic cell-based vaccination might improve survival, advocating implementation of alternative endpoints to assess the true clinical potency of dendritic cell-based vaccination. We review the clinical effectiveness of dendritic cell-based vaccine therapy in melanoma, prostate cancer, malignant glioma, and renal cell carcinoma, and summarise the most important lessons from almost two decades of clinical studies of dendritic cell-based immunotherapy in these malignant disorders. We also address how the specialty is evolving, and which new therapeutic concepts are being translated into clinical trials to leverage the clinical effectiveness of dendritic cell-based cancer immunotherapy. Specifically, we discuss two main trends: the implementation of the next-generation dendritic cell vaccines that have improved immunogenicity, and the emerging theory of combination of dendritic cell vaccination with other cancer therapies.

Center for Cell Therapy and Regenerative Medicine, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium (S Anguille MD, Prof E L Smits PhD, Prof Z N Berneman MD); and Laboratory of Experimental Hematology, Tumor Immunology Group (TIGR), Vaccine and Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO) (S Anguille, E Lion, Prof V F van Tendeloo PhD, Prof Z N Berneman), and Center for Oncological Research (Prof E L Smits), University of Antwerp, Faculty of Medicine and Health Sciences, Antwerp, Belgium

Introduction

2013 marked the 40th anniversary of the discovery by Cohn and Steinman¹ of a new type of immune cell:

Safety

The safety of dendritic cell-based immunotherapy has been well documented in many phase 1 clinical studies.⁶

Resultaten met dendritische celvaccins

- Voordeel in termen van **krimpen van tumor** is er, maar beperkt
- Duidelijk bewijs dat dendritische celvaccins voordeel kan hebben voor de patiënt in termen van **algemene overleving**

9 januari 2018

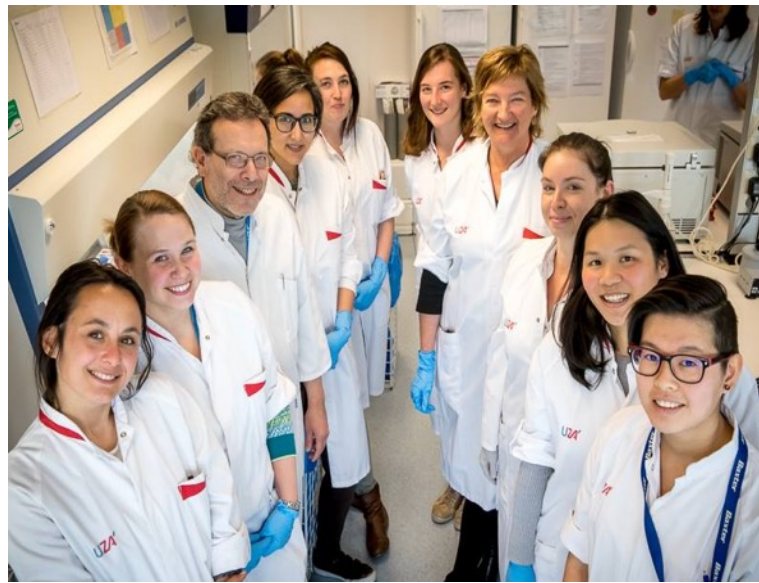
VALERIE LEEFT NOG DANKZIJ IMMUNO THERAPIE



 NWS

Lopende studies met dendritische celvaccins in Antwerpen

- **ADDIT-GLIO**
 - 20 glioblastoompatiënten (hersentumor), op tijdstip van diagnose
 - Combinatie van chemotherapie en dendritische celvaccins
- **MESODEC**
 - 20 asbestkankerpatiënten (longvlieskanker), op tijdstip van diagnose
 - Combinatie van chemotherapie en dendritische celvaccins
- **WIDEA**
 - Multicenterstudie om patiënten te behandelen met acute myeloïde leukemia na chemotherapie
 - 138 patiënten: 69 in controlegroep, 69 in vaccingroep



Centrum voor Celtherapie en Regeneratieve Geneeskunde, UZA





19 okt
2017

Centrum voor Oncologisch Onderzoek, Universiteit Antwerpen



Jan
2018



Wat hebben we vandaag geleerd?

Immuuntherapie:

1. heeft zijn plaats verworven in de kliniek.
2. geeft heel goede resultaten in bepaalde patiënten.
3. kan gegeven worden in de vorm van medicijnen of celtherapie.
4. werkt niet bij alle patiënten.

Onderzoek is volop gaande om dit op te lossen, bijvoorbeeld door slimme combinaties van behandelingen te testen.