

Bloedvat

laat zich *lastig* de pas afsnijden

De hoop is dat angiogeneseremmers, die de aangroei van nieuwe bloedvaten blokkeren, kanker kunnen degraderen tot een chronische ziekte. De praktijk is echter weerbarstig. Patiënten leven met de **nieuwe kankertherapie** nu nog slechts enkele maanden langer. Maar de zoektocht naar nieuwe remmers gaat door.

ELS VAN DEN BRINK

Geen enkele cel in ons lichaam overleeft zonder toevoer van zuurstof en voedingsstoffen. Aangroei van nieuw weefsel gaat daarom altijd gepaard met de aangroei van nieuwe bloedvaten, ook wel angiogenese genoemd. Wetenschappers beseffen tegenwoordig dat het omgekeerde ook geldt: door de vorming van nieuwe bloedvaten te remmen, kun je de aangroei van ongewenst nieuw weefsel, zoals tumoren, blokkeren. Dat biedt goede mogelijkheden voor nieuwe soorten antikankertherapie.

De bedenker van dit idee, Judah Folkman, werd in de jaren zeventig nog hard uitgelachen. Maar de stemming veranderde compleet toen twintig jaar later in muizen zeer goede resultaten werden behaald. De farmaceutische industrie investeerde miljoenen in de ontwikkeling van angiogeneseremmers. Een paar jaar geleden kwam de eerste op de markt, het antilichaam Avastin dat in het lichaam een groeifactor voor bloedvaten wegvangt, de zogenoemde vasculaire endotheel groeifactor (VEGF).

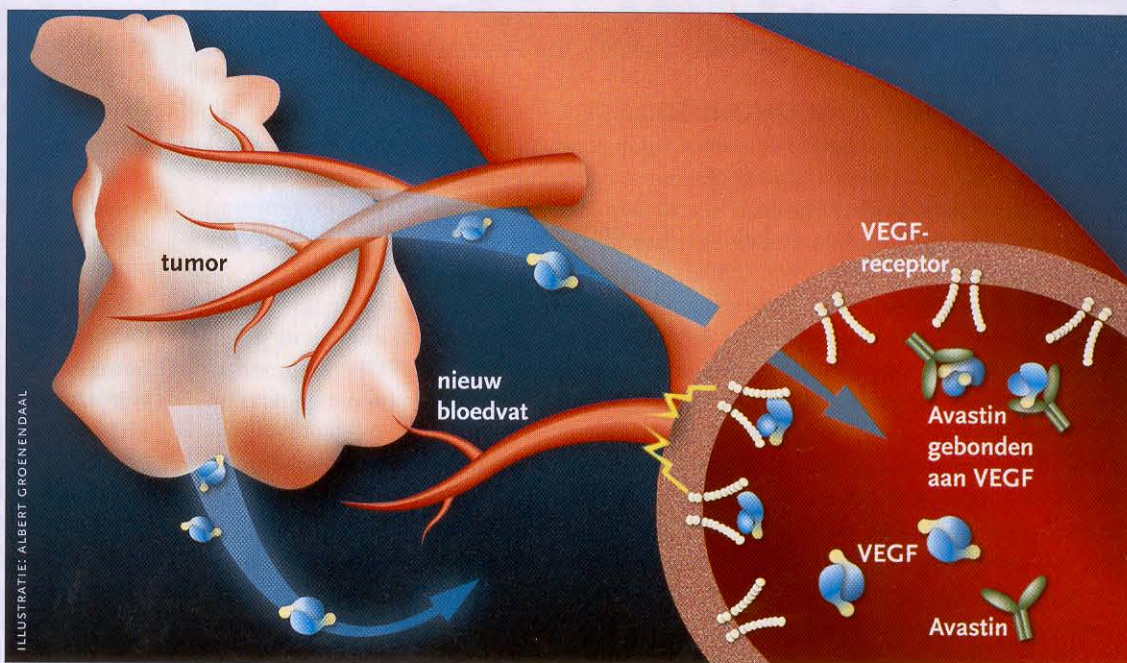
Onlangs volgde de marktintroductie van de

'Hopelijk wordt kanker net als diabetes: je stabiliseert het zodat het leefbaar wordt'

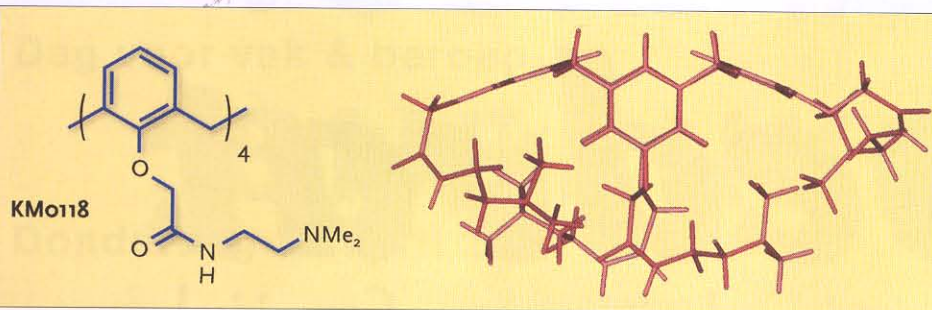
synthetische medicijnen Sutent en Nexavar, remmers van kinases die zowel een belangrijke rol spelen bij de deling van kankercellen als bij de aangroei van nieuwe bloedvaten voor tumoren. Deze medicijnen blokkeren onder andere de door-gave van het signaal van VEGF naar de

endotheelcellen, cellen die zorgen voor de interne bekleding van de bloedvaten (zie kader op pagin 20).

De resultaten van de op de markt gebrachte angiogeneseremmers zijn niet zo wereldschokkend als de eerste dierproeven lieten geloven. Hoe elegant het idee ook is om tumoren aan te pakken door hun bloedvaten de pas af te snijden, toch leven kankerpatiënten door het antilichaam Avastin gemiddeld niet meer dan enkele maanden langer dan voorheen. Peter Carmeliet, hoogleraar aan de K.U. Leuven en het Vlaams Instituut voor Biotechnologie, zegt nuchter: "Vijf jaar geleden was de



Een tumor zorgt voor zijn eigen bloedvoorziening door de groeifactor VEGF naar bestaande bloedvaten te sturen. Hierdoor ontstaat een zijtak van het bloedvat, die naar de tumor gaat. Het therapeutische antilichaam Avastin vangt VEGF weg, remt dus de bloedtoevoer naar de tumoren.



KM0118, een potentiële nieuwe angiogeneseremmer die de hechting van endotheelcellen aan de bloedvatwand blokkeert, is een afgeleide van de chemische verbinding calixarene. Daar zijn extra groepen aangezet om het op het eiwit Anginex te laten lijken.

vraag óf het idee werkt. Dat hebben we nu wel bewezen. De vraag is nu: hoe krijgen we het zo dat het *béter* werkt?”

“Dat de bestaande middelen nog niet goed genoeg werken, heeft voor een deel te maken met resistentie-ontwikkeling”, licht Carmeliet toe. “Als de groeifactor voor bloedvaten, VEGF, wordt geblokkeerd door remmers, gaat de tumor andere angiogene factoren produceren. Daardoor kan de bloedvatvorming toch weer doorgaan.”

“Daarnaast is het een kwestie van inefficiëntie”, vervolgt Carmeliet. VEGF-remmers kunnen namelijk nooit *á*lle mogelijkheden voor bloedvatgroei blokkeren. Tumoren kunnen bijvoorbeeld ook bloedvaten laten maken door stamcellen te rekruteren uit het beenmerg, waarbij naast VEGF andere signaleringsmoleculen een belangrijke rol spelen. In grotere tumoren kunnen er bovendien tumorcellen ontstaan die minder zuurstof nodig hebben, en dus minder afhankelijk zijn van

angiogenese. En sommige tumoren kunnen zelfs bloedvaten maken zonder dat er endotheelcellen en groeifactoren zoals VEGF bij betrokken zijn.

Dat er mogelijkheden zijn om het belangrijke VEGF te omzeilen, is logisch in de ogen van Carmeliet. “Zo’n complex proces hangt niet af van een enkele groeifactor.”

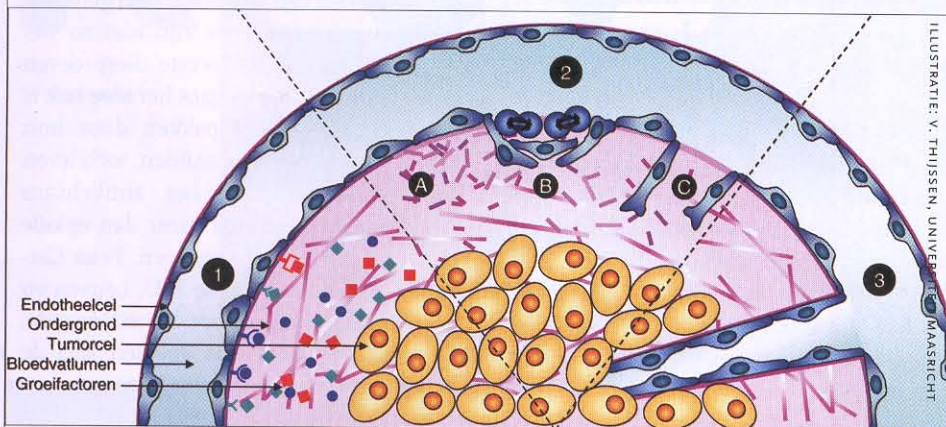
PROBEERSELS

“Ik hoop dat de oplossing ligt in een medicijn dat de endotheelcellen van een nieuw bloedvat doodt”, stelt Arjan Griffioen, die ook de beperkingen van de VEGF-angiogeneseremmers ziet. Griffioen is sinds september 2006 de eerste Nederlandse hoogleraar Experimentele Oncologie en Angiogenese aan de Universiteit Maastricht.

Hij ontwikkelde met zijn collega’s een remmer die zich niet richt op VEGF, maar op de geactiveerde endotheelcellen. Zijn angiogeneseremmer Anginex stopt de adhesie van endotheelcellen aan de bloedvatwand door het adhesiemolecuul galactine-1 te blokkeren. De endotheelcellen komen daardoor los en gaan dood.

“We hebben Anginex ontwikkeld door drie eiwitten te vergelijken die angiogenese kunnen remmen: plaatjesfactor-4, interleukine-8 en *bactericidal permeability increasing protein*. We zijn toen op zoek gegaan naar het meest homologe stuk in de driedimensionale structuur van deze drie eiwitten”, licht de Maastrichtse hoogleraar toe. Dat bleek een peptide te zijn met een lengte van 33 aminozuren, totaal ongeveer 4000 Dalton groot. Met wat mutaties, zoals die voorkwamen in de verschillende eiwitten, kwamen er tientallen probeersels uit waarvan Anginex het beste resultaat opleverde. Dit potentiële nieuwe medicijn is dus een bastaard, oftewel een chimeer, van drie van nature voorkomende eiwit-angiogeneseremmers.

“We hebben fenomenale resultaten behaald in muizen”, vertelt Griffioen. “We kunnen daar de tumorgroei stilzetten. Soms zien we zelfs dat de tumor kleiner wordt.” Een variant in de vorm van een klein molecuul gaf zelfs nog betere resultaten. Het gaat om een stof met de code-naam KM0118 die qua vorm lijkt op het eiwit Anginex, maar met een grootte van ongeveer 800 Da vijf keer kleiner is. (zie molecuulstructuur linksboven). Het grote voordeel van zo’n klein organisch-chemisch molecuul is dat je het in een pil kunt stoppen. Met zijn bedrijfje PepTx hoopt Griffioen nu een farmaceutisch be-

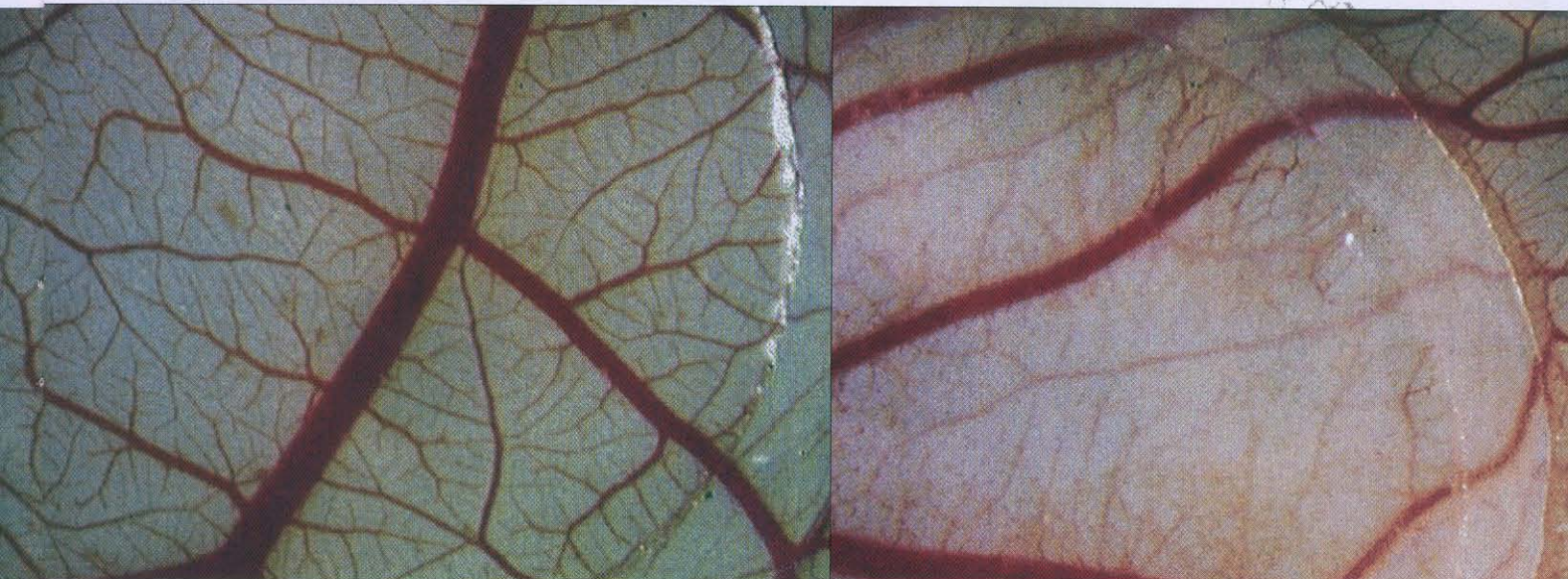


TUMOR MISBRUIKT ONDERHOUDSDIENST

De vorming van nieuwe bloedvaten vindt volop plaats tijdens de groei van embryo tot volwassene. Bij volwassenen is de angiogenese echter niet meer dan een onderhoudsdienst, die normaal gesproken alleen in actie komt bij de zwangerschap en de genezing van verwondingen. Tumoren maken daar handig gebruik van als zij zelf bloedtoevoer nodig hebben.

Zuurstoftekort in tumorcellen is de trigger die angiogenese in gang zet (zie fase 1 in de tekening). Dit zuurstoftekort leidt tot de aanmaak van verschillende angiogene groeifactoren, met als belangrijkste de vasculaire endotheel groeifactor (VEGF). De groeifactoren gaan vervolgens op zoek naar nabijgelegen bloedvaten, en richten zich daar op de endotheelcellen in de bloedvatwand.

Geactiveerde endotheelcellen geven metalloproteinases af die het omringende basaal-membraan en de matrix verwijderen (zie fase 2 in de tekening, bij de letter A). De endotheelcellen gaan zich vervolgens delen om zelf de basis van een nieuw bloedvat te vormen (B) en migreren in de richting van de tumor (C). Het bloedvatennetwerk maakt zo een aftakking naar de tumor. Nadat dit versterkt is met een membraan, matrix, steuncellen en spiercellen is het nieuwe bloedvat compleet (zie fase 3 in de tekening). De tumor heeft nu weer voldoende toevoer van zuurstof en voeding om verder te groeien. Bovendien kunnen tumorcellen via deze nieuwe bloedvaten in de bloedbaan komen en zo zorgen voor uitzaaiingen.



Een bevrucht kippenei, onbehandeld (foto links) of behandeld met de angiogeneseremmer Anginex (foto rechts). Let op de grote stukken zonder bloedvaten.

drijf over te halen om samen de eerste klinische testen uit te voeren. Dan moet blijken of KMO118 de hoge verwachtingen van Griffioen waar kan maken.

COMPLEMENTAIR

Carmeliet ziet ondertussen meer heil in een brede aanpak. "Het is een utopie dat een enkele stof in zijn eentje een tumor kan laten verdwijnen. Bij muizen lukt dat, maar bij mensen niet. We moeten juist zoeken naar complementaire medicamenten, om resistentie te voorkomen", stelt hij.

Zulke complementaire remmers kunnen zich bijvoorbeeld richten op het weefsel van steuncellen (stromale cellen) rondom de bloedvaten. "Steuncellen bepalen de gevoeligheid van bloedvaten voor angiogeneseremmers", legt Carmeliet uit. "Die zitten vooral rondom de grotere bloedvaten. Als je daar geen rekening mee houdt, maak je wel de haarvaatjes in de tumor kapot, maar niet het bloedvat dat zorgt voor de bloeds toevoer. Dan zorg je alleen maar voor een tijdelijke onderbreking van de tumorgroei." Andere mogelijke doelen zijn de zogenoemde stromale cellen in de matrix rondom de bloedvaten en de witte bloedcellen.

Toepassing van angiogeneseremmers in combinatie met immunotherapie is ook een optie. Het onderzoek van Griffioen naar deze mogelijkheid is nog in een heel pril stadium. Het idee is dat de groeifactoren die in tumoren zorgen voor de aanmaak van nieuwe bloedvaten, ook de infiltratie van immuuncellen in het tumorweefsel voorkomen. Weghalen van die groeifactoren maakt een tumor extra gevoelig voor immunotherapie. Een voor-

beeld van zo'n immunotherapie is het met vaccins stimuleren dat de lichaams-eigen witte bloedcellen de kankercellen gaan aanvallen.

"Wij hebben in proefdieren gemeten dat er na behandeling met Anginex dertig keer meer witte bloedcellen in de tumor voorkomen", vertelt Griffioen. Met zijn collega's staat hij nu op het punt om te starten met combinaties van immunotherapie en antiangiogenese in proefdieren.

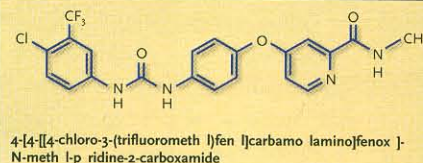
Ondanks de tegenvallende resultaten van de eerste angiogeneseremmers blijven artsen en specialisten enthousiast over het idee, al verschilt de mate van enthousiasme. De Vlaamse Carmeliet verwacht bijvoorbeeld niet dat angiogeneseremmers in hun eentje de klus kunnen klaren. "Wat we nodig hebben is een cocktail van angiogeneseremmers met andere middelen."

'We hebben een cocktail van angiogeneseremmers met andere middelen nodig'

Griffioen is veel optimistischer. Hij denkt dat angiogeneseremmers kanker in de toekomst kunnen degraderen tot een chronische ziekte als reuma of de ziekte van Crohn, zonder samen te werken met andere middelen. "Daar ben ik heel serieus over. Ik denk echt dat dat moet kunnen. Ik denk dat we straks best veel betere angiogeneseremmers zullen vinden die wel een chronische status aan de tumor

kunnen geven. Of Anginex of een van zijn analoga dat zal zijn? Ik hoop het."

Kanker degraderen tot een chronische ziekte betekent echter nog geen complete genezing. Als het zou lukken tumoren te stabiliseren, zou dat volgens Carmeliet echter toch al heel mooi zijn. "Uiteindelijk gaat het om de overleving, met een aanvaardbare kwaliteit van leven. Het is dan net als met diabetes: je stabiliseert het zodat het leefbaar wordt."



DOELWIT

Nexavar van Bayer, dat halverwege 2006 is goedgekeurd in Europa voor patiënten met nierkanker, doet een stapje in de richting van een brede aanpak. Hoewel het nieuwe medicijn slechts uit een enkel molecuul bestaat, richt het zich wel op meerdere doelen. Doelwitten zijn de serine/threonine- en tyrosinereceptorkinasen. Dit zijn kinases die zelf onderdeel zijn van een receptor of signalen van andere receptoren verder doorgeven door een fosfaatgroep aan een ander eiwit te hangen.

Zulke kinases spelen zowel in de vorming van bloedvaten als bij de ontwikkeling van tumorcellen een belangrijke rol. Nexavar blokkeert daardoor niet alleen het signaal van VEGF naar de endotheelcellen, maar richt zich ook op de omliggende steuncellen en op de tumorcellen zelf.