Utrecht University

Sharing science,
shaping tomorrow

ORATIE

From Bench to Bin?

Jan Molenaar

Universiteit Utrecht

Princess máxima center
pediatric oncology

From Bench to Bin?

Oratie van prof. dr. Jan Molenaar
Uitgesproken op 14 september 2022

COLOFON

Uitgave
Faculty of Science – Utrecht University

Intro

Mevrouw de rector Magnificus, Hooggeleerde, zeergeleerde en zeer gewaardeerde collega's. Lieve familie en vrienden. Welkom. Also, I would like to welcome our English speaking colleagues. I would like to apologize for the fact that the inaugural lecture is in Dutch, but we have printed English versions of lecture if needed. So, we continue in Dutch.

Ik heb vandaag 45 minuten en in die 45 minuten wilde ik een aantal zaken bespreken. Ten eerste kort iets over het Maxima en waar dat naar toe gaat. Maar dan snel door met de wetenschap. Ik zal daar bespreken hoe we trials beter kunnen maken door ze beter te laten aansluiten bij preklinisch werk; ik zal bespreken hoe we ook specifiek voor kinderen met kanker nieuwe behandelingen kunnen maken; ik zal het kort hebben over de nieuwe immunologische interventies; en afsluiten met hoe we deze verschillende velden bij elkaar kunnen laten komen.

Het Maxima

Benoemen van successen

Ik ben nog even teruggegaan naar mijn eerste bestanden, over toen nog het NKOC, en die komen uit 2009. Sinds dien is het een enorm lang traject geweest, waar regelmatig nog getwijfeld werd aan de slagingskans en het is dan ook eigenlijk een wonder dat we hier nu met z'n allen bij elkaar zijn. Mijn lab kwam als een van de eerste in 2016; waarbij wij letterlijk weggerend zijn van het AMC naar het Hubrecht; waar we tijdelijk ondergebracht waren en doorwerkten aan de opbouw van het Maxima tot we daar in 2018 in konden. En nu staat het.

Alle zorg geconcentreerd in een centrum. Vorig jaar 550 nieuwe patiënten en 174 patiënten met een relapse. Dat zijn bijna alle kinderen met kanker in Nederland die in ons ziekenhuis worden behandeld. Naast de top zorg ook een unieke quality of life afdeling met een wereld leidende late effecten kliniek. Bij elkaar zijn we met grote voorsprong het grootste kinderoncologische centrum van Europa

Daarnaast zijn we ook het grootste kinderoncologische onderzoekinstituut in Europa met 460 onderzoekers verdeeld over 33 onderzoekgroepen onder de bezielende leiding van Lex Eggermont. We hebben het grootste Europese kinderoncologische Trial en Data Centrum met meer dan 100 medewerkers geleid door Michel Zwaan en Harm van Tinteren waar nu meer dan 120 trials gecoördineerd worden

Dit alles bij elkaar gebracht in een nieuwe structuur de M4C structuur Maxima Comprehensive Childhood Cancer Center. Waar het doel is om researcher en clinici met elkaar te verbinden en de research te integreren in de dagelijkse klinische zorg. En daarmee dus de translatie van onderzoeksbevindingen naar klinische toepassingen te optimaliseren en direct vraagstellingen uit de kliniek in de research te implementeren.

En de 5 jaar overleving van kinderen met kanker is nu gestegen naar 81% vergeleken met 72% in de jaren 90. Wat het effect van het Maxima gaat zijn op deze overleving weten we niet want we bestaan nog geen vijf jaar.

Groei van Maxima en risico's en oplossingen

Maar hebben ons neergezet als het leidende kinderoncologische instituut in Europa. En dat is een enorme prestatie waar niet alleen ik trots op ben, maar waar we allemaal trots op mogen zijn. Maar met zo'n razendsnelle groei is het belangrijk om de trein goed op het spoor te houden en ik denk dat er een aantal uitdagingen zijn.

De eerste uitdaging is dat het kinderoncologisch veld in Europa aanvankelijk vol bewondering was voor het Nederlands model en met name ondersteunend. Maar nu begint men ons ook te zien als wel erg sterke speler in het veld. Zowel wat betreft de leidende rol die het Maxima speelt in diverse Europese organisaties, als de leidende rol in klinische trials en onderzoeken. Het is daarom op dit moment essentieel om onze Europese partners aan ons te binden en in samenwerking te laten delen in het succes. De samenwerkingen met Het DKFZ in Heidelberg met Stefan Pfister, de samenwerking met Instituut Gustave Roussy en Marie Curie in Parijs en de samenwerking met st Judes in de VS zijn daarbij exemplarisch en essentieel. Maar ook op groepsniveau is dat essentieel en ik ben dan ook er blij dat mijn zeer gewaardeerde collega-onderzoeker en vriend Frank Speleman van de Universiteit Gent hier aanwezig is.

Daarnaast is het een uitdaging dat het succes van ons onderzoekinstituut ook tot een exponentiële groei heeft geleid waarbij we nu in de laatste 4 jaar meer dan 3 keer zo groot geworden zijn. Wat natuurlijk fantastisch is en ook dat dit nog verder voortgezet wordt met een uitbreiding naar een nieuwe 6de en 7de etage waar de bouw net van begonnen is. Maar dat betekent wel dat de financiële middelen met dezelfde snelheid mee moeten groeien. Kika heeft met Frits Hirschstein een fantastische prestatie neergezet en is essentieel voor het succes van het Maxima en Maxima onderzoek met de 180 miljoen die zij in totaal hebben binnengehaald voor kinderoncologisch onderzoek. En zijn ook kleinere maar superbelangrijke stichtingen, zoals bijvoorbeeld: Villa Joep die geld binnenbrengt specifiek voor neuroblastoma onderzoek. Maar het is ook noodzakelijk dat we het verkrijgen van additionele funding optimaliseren. Ten eerste in samenwerking met het nationale en internationale bedrijfsleven met als grote succes de aansluiting bij

het nationaal groeifonds. Daarnaast is het belangrijk om ons the richten op Europese funding. Daar is natuurlijk al een goed start gemaakt met diverse Marie Curie grants waaronder VAGABOND en het nieuwe succes van Marcel Kool met Celina Santo die samen een grote COFUND binnenhaalden. Een belangrijke ontwikkeling is dat in de komende maanden de strategie zal worden uitgezet voor diverse calls binnen het Horizon Europe programma. Kinderkanker is hier aangewezen is als een van de speerpunten. Het cruciaal om als Maxima ook optimaal in te zetten op het binnen halen van deze grote Europese grants. Dit alles kan natuurlijk ook weer positief bijdragen aan intensivering van de samenwerking met Europese partners en deze aan ons binden.

Maar dit is allemaal over het vehikel. Het doel is kinderen met kanker beter te maken en ze beter beter te maken. Dus niet 81 maar 100% overleving en niet 70% ernstige bijwerkingen maar 0%. En dat is een Utopie en misschien is het wel niet helemaal haalbaar maar wel iets om naar te streven. Concentratie van de zorg op zich zal hier al aan bijdragen, maar er is meer nodig. Een van de manieren om een beter behandeling te realiseren voor kinderen met kanker is het idee van Precision Medicine welke diverse aspecten omvat. En dat is waar mijn leerstoel zich op richt: Precision Medicine in Pediatric Cancer

Ten eerste de gericht moleculaire therapie ofwel de getargete therapie

Successen

Het idee is dat een tumor ontstaat omdat er afwijkingen in het DNA ontstaan (foutjes gemaakt worden) die zorgen dat een gewone cel in een kankercel veranderd. En als je die genomische afwijking kent dan kan je daar ook de specifieke behandeling tegen maken. En die specifieke gerichte ofwel getargete behandelingen maken dan specifiek en beter de tumorcellen dood en ze laten de gezonde cellen ongemoeid

Dat Idee van genomische verandering en daarmee de tumor volledig begrijpen en kunnen behandelen, dat is wat bij mij de vonk is geweest voor mijn nog steeds vlammend enthousiasme voor dit vakgebied.

En mijn carrière in de wetenschap heeft zich eigenlijk synchroon ontwikkeld met een enorme sprong voorwaarts op dit gebied. Toen ik begon met onderzoek in het Robert Debree ziekenhuis in Parijs moesten we die DNA-foutjes opsporen door kleine stukjes DNA te sequencen. Daar moest je grote gel platen voor gieten en dan alle verschillende basen apart laden en daaruit de volgorde voor dat kleine stukje bepalen. Het belangrijkste was eigenlijk dat de plaat goed schoon was zodat er geen luchtbelletjes in zaten en voor de start van mij carrière was dan ook mijn kwaliteit als afwasser bepalend. Die DNA sequencing techniek heeft zich daarna razendsnel ontwikkeld en nu is het mogelijk om binnen een paar dagen het hele genoom van een tumor, zo'n 3 miljard baseparen, te sequencen en alle foutjes in het DNA van zo'n tumor te bepalen.

En dit is typisch een voorbeeld van hoe wetenschap zich kan ontwikkelen. Daar zijn eigenlijk twee manieren, mooi beschreven in "the 3 body problem". De eerst manier waarop wetenschap zich ontwikkeld, is binnen een paradigma door hard werken met kleine stapjes tot nieuwe inzichten komen. Een voorbeeld hiervan is het translationele onderzoek. Het is heel veel werk om van een DNA afwijking naar een nieuwe behandeling te komen. De tweede manier is de trapsgewijze ontwikkeling waarbij een nieuw inzicht of methode het veld opeens op een ander niveau brengt en het paradigma zelfs kan veranderen. Nou die nieuwe

sequencing techniek, was zo'n getrapte verandering waarbij het heel veld een sprong vooruit maakte.

Wij zijn direct met deze nieuwe sequencing techniek aan de slag gegaan toen deze beschikbaar kwam, toentertijd nog in het lab van Rogier Versteeg, samen met Jan Koster. En wij waren de eerste die het volledige genoom van neuroblastoom tumoren in kaart brachten.

Die uitgebreide kennis van de DNA afwijkingen in neuroblastoma en andere tumor types heeft geleid tot behandelingen specifiek tegen kapotte genen in diverse tumoren. Met als meest bekende succesverhaal, dat van Gleevec tegen tumoren met het BCR-ABL fusie gen. Maar ook in kinderen zijn diverse grote successen geboekt met de ALK remmers tegen ALK fusie positieve tumoren en Entrectinib en Larotrectinib tegen de NTRK fusie positieve tumoren, etc.

Hierdoor hebben de Precision Medicine programma's een vlucht genomen. Want het is nu dus noodzakelijk om van tumoren het DNA in kaart te brengen om zo te kunnen bepalen welke patiënten voor welke moleculaire behandelingen in aanmerking komen. Synchroon met start Maxima zijn wij in die zeer complexe omgeving van een groeiende en opstartende instituut het iTHER Precision Medicine programma gestart met dank aan heel veel mensen De iTHER paper van Karin Langenberg is net geaccepteerd in daar staan 47 mensen op en dat is terecht want het was een enorme hoop werk. Dit programma is vervolgens geïmplementeerd in de standaard diagnostiek van het Maxima met dank aan Bas Tops, Patrick Kemmeren en Michel Zwaan.

Problemen met targeted therapy in algemeen

En je zou denken dat deze verandering in het paradigma ook resulteert in een verbetering van de overleving van patiënten. En ik heb al eerder gezegd dat de overlevering nu 81% is dus dat lijkt goed te gaan. Maar als we kijken naar de verbetering in de overleving in de tijd. Zien we inderdaad een toename maar de vlakt eigenlijk af; en op dit moment lijkt er nog nauwelijks toename in de overleving te zijn.
En als je nou kijkt naar het verloop van die curve zie je, dat deze eigenlijk dat afbuigen begonnen is toen ik met het kinderoncologisch onderzoek begon. Ik hoop altijd maar dat daar geen causaal verband tussen is. Dat daar gelaten, het feit is dat de curve afneemt en dat is wel degelijk een probleem. Natuurlijk zijn de laatste procenten ook de moeilijkste maar het streven van het Maxima is duidelijk. 100% overleving en daar gaat de curve nu niet naar toe.

Maar hoe komt het dat deze curve afvlakt? Het is niet dat er geen trials gedaan worden. Donna Ludwinski, de voorzitter van Solving Kids Cancer en moeder van een neuroblastoma patiëntje heeft uitgezocht hoe veel trials er voor neuroblastoma gedaan waren en zij kwam op meer dan 600 trials in de laatste decennia waarbij slechts 1 interventie uiteindelijk geïmplementeerd is in de standaardbehandeling van neuroblastoma patiënten. Dat is Anti GD2 ofwel Dinituximab. Ik weet niet hoe nauwkeurig deze analyse was en ik heb het zelf nog niet gerepliceerd maar ook andere data laat zien dat er heel weinig nieuwe interventies in kinderkanker worden geautoriseerd. De EMA (European Medical Association) heeft tussen 1995 en 2021 ongeveer 170 nieuwe producten voor volwassen kanker goedgekeurd terwijl er slechts 16 producten voor kinderkanker markt autorisatie kregen. Dus we kunnen concluderen dat er wel veel trials gedaan worden maar dat er slechts heel weinig producten door ontwikkeld worden voor kinderen en uiteindelijk in de kliniek terecht komen. Wat gaat daar mis?

Belang van preklinisch werk.

Blijkbaar is dus de a priori kans op succes voor een kinderkanker trial heel klein. En een van de oorzaken daarvoor is dat het preklinisch werk waarop de trials gebaseerd zijn vaak beperkt is en dat de resultaten niet goed ingezet worden voor het opzetten van de trials. Als argument wordt vaak gegeven dat het preklinisch werk slecht voorspellend is voor uiteindelijke effectiviteit in de kliniek. Maar preklinisch werk kan prima voorspellend zijn als er bepaalde regels gehanteerd worden. En wel de regel van 3.

Ten eerste biomarkers. Het is essentieel om te weten bij welke tumoren met welke genetische of epigenetische afwijkingen bepaalde medicijnen ofwel compounds werken. Dat noem je selectie biomarkers. Deze biomarkers zijn vaak niet bekend in kinderkanker of zijn wel bekend maar worden niet gebruikt. Een goed voorbeeld waar dat dubbel misging is de CDK4/6 trials in kinderkanker waarbij de eerste trial uitgevoerd werd zonder naar de biomarkers te kijken (CDK4/6 amplificatie en CDKN2A deletie). Dus toen de trial gedaan was, en de resultaten er niet goed uit zagen, was het onduidelijk of compounds misschien wel werkte in biomarker positieve patiënten. En sterker nog, toen er gedegen onderzoek gedaan was naar de effectiviteit van de compounds in relatie tot de biomarkers bleken deze helemaal niet voorspellend te zijn voor effectiviteit. Uiteindelijk is dat wel mooi uitgezocht in een nieuwe trial door Paco Bautista maar dat had veel sneller gekund. En nog steeds wordt frequent gekozen om biomarkers niet mee te nemen omdat dat de inclusie verhoogt. Het grote nadeel is dat de effectiviteit hierdoor vertroebelt en daarmee dus de verdere ontwikkeling van het medicijn in kinderkanker geblokkeerd kan worden. Iets wat voor de farmaceut vaak niet negatief want met de ontwikkeling in kinderkanker is meestal niet rendabel. Maar het is wel vervelend voor de patiënten omdat dus niet goed uitgezocht wordt of een middel mogelijk kan werken in een gedeelte van de patiënten met een bepaalde tumor.

Tweede regel is dat het in vitro en in vivo preklinisch effect in ieder geval een klinisch effect moet voorspelen. In preklinisch onderzoek wordt vaak gekeken en gerapporteerd of iets significant is maar dat wil niet zeggen dat het ook klinische effect voorspelt. Wij lieten in ons in

vivo werk met de BCL2 remmer Venetoclax een prachtige significant afname in tumorgroei zien als de compound in muis modellen gebruikt werd. Maar er was geen afname van het tumor volume in de behandelde muizen. Toen vervolgens de trial in patiënten met name deze zelfde resultaten liet zien was dit teleurstellend en is het de vraag of de compound in neuroblastoma gecontinueerd kan worden. En in de Lorlatinib trial van Yael Mosse werd in vivo in muizen een prachtig effect gezien met Complete Remissies. In de eerste patiënten in de trial werd helemaal geen effect gezien. Bij nader inzien bleek de concentratie van de compound die in de muizen gebruikt werd veel hoger dan die in de patiënten. En toen dat aangepast werd bleken de patiënten wel te responderen. Het is dus een vereiste dat preklinisch werk in ieder geval een VGPR of CR in vivo laat zien met concentraties van de compound die vergelijkbaar zijn met wat in de patiënten gebruikt wordt. Anders hoef je aan een trial niet te beginnen. En dat kan single compound of in combinatie zijn.

En dat brengt me bij de laatste regel. Geen single compound trials maar combinatie behandelingen op basis van preklinische data. Tumoren zijn geen statische maar zich evoluerende systemen. Tumor evolutie is het fenomeen dat er altijd wel een cel is die precies een genetische of epigenetische verandering heeft die zorgt voor resistentie tegen een behandeling. Als de patiënt behandeld wordt met een medicijn zal deze cel zich vervolgens uitselecteren en zo krijg je een resistente tumor. En dit gebeurt bij elke behandeling. Zo hebben we net gepubliceerd dat ALK gemuteerde neuroblastoma die met Ceritinib behandeld worden, vervolgens resistent worden en mutaties in de downstream RAS-MAPK pathway hebben. En sterker nog, het fenomeen van het ontstaan van mutaties die specifiek resistentie veroorzaken tegen een behandeling wordt als bewijs gezien dat een behandeling goed werkt. Maar klinisch resulteert zo'n single compound behandeling dus meestal niet in een effectieve respons. Statistische rekenmodellen hebben laten zien dat complete genezing pas te verwachten is als je 3 on-target behandelingen tegelijk geeft. Dan is de kans heel klein dat er een tumorcel is die 3 verschillende resistenties heeft. Dus het is essentieel om van tevoren al in het lab te bepalen welke combinatie behandeling gegeven moet worden. En dit vervolgens na eventueel een single compound run in te combineren in de trial.

Dus 1) preklinisch de biomarkers identificeren en valideren, 2) een klinisch relevant effect aantonen (CR of VGPR in vivo), en 3) ook al preklinisch een combinatie behandeling bepalen. Dat betekent dus dat voor nieuwe middelen waar geen biomarkers voor zijn, waar preklinisch het effect niet goed genoeg is en/of er geen effectieve combinatie behandeling gevonden is, dat daar dan ook geen trial mee gestart wordt.

From Bench to Bin

En dat is heel moeilijk in een veld waar farmaceutische bedrijven druk uitoefenen, patiënten vooruitgang willen zien, artsen hun uitbehandelde patiënten iets willen kunnen bieden en enthousiaste onderzoekers hun prachtige werk graag naar de kliniek zien gaan.

From Bench to Bin

En het belang van negatieve data is hier essentieel. Een van de grootste vormen van systematische bias in ons huidige wetenschappelijke systeem is dat we de negatieve data negeren. Allemaal naar de kers zoeken en die vieze slagroomtaart negeren.

From Bench to Bin

En ik ben dan ook heel blij dat er diverse organisatiestructuren zijn die dit nu ook steeds meer mee nemen in hun overwegingen. In de ITCC solid, heam en brain comités zijn nu ook significant de preklinische onderzoekers betrokken en wordt het preklinisch werk standaard meegenomen in de evaluatie van trial voorstellen. Maar ook het Maxima klinische trial comité waar de preklinische data nu ook leidt tot afwijzing van trials.

From Bench to Bin

Maar het pre trial translationele onderzoek wat hiervoor gedaan moet worden heeft een aantal problemen. Het is onderzoek met uitgebreid in vitro en in vivo werk wat veel tijd en met name ook veel geld kost. En de uiteindelijke data die gegenereerd wordt is essentieel om vervolg trials te selecteren en uit te voeren maar de tijdschriften waarin deze

data gepubliceerd kan worden hebben niet een heel hoge impact en zeker niet als de data negatief is. En dat is natuurlijk ons verdienmodel. Wij als onderzoekers worden geacht om high impact te publiceren en daar kunnen wij weer funding mee binnenhalen om ons onderzoek te financieren. En dat heeft dus als gevolg dat dit soort onderzoek onaantrekkelijk is en dus weinig wordt gedaan. Dus daar moet iets veranderen.

Ten eerste de impact van de data, laag wat betreft het tijdschrift maar hoog wat betreft maatschappelijke impact. En daarom ben ik heel blij dat mijn leerstoel bij de universiteit van Utrecht is waar het nieuwe erkennen en waarderen hoog in het vaandel staat en de discussie hierover levendig gevoerd wordt. En voor de duidelijkheid, naar mijn mening, is er zeker waarde in het systeem van impactfactoren en met name bij het meer basale onderzoek. Ik doe daar ook aan mee en ken de truc, vindt de kers en doe het snel. Maar voor dit translationele onderzoek is de impact heel anders, welke trials zijn gestart, hoe succesvol zijn deze en welke behandelingen wordt uiteindelijk toegepast in de kliniek. Dit zijn veel moeilijker te definiëren en te meten eindpunten. En ik heb geen kant en klare oplossing hoe we dat moeten meten en waarderen maar ik vind wel dat we daar in het Maxima over na moeten denken. Want van kersen worden de kinderen namelijk niet beter.

En ten tweede is het dus moeilijker om funding voor dit soort onderzoek te krijgen. Een spannende nieuwe techniek die een doorbraak gaat geven in het wetenschappelijke veld is veel aantrekkelijker dan het degelijk uitzoeken van een nieuwe therapeutische interventie in een groot in vivo cohort wat heel veel geld kost en mogelijk tot negatieve resultaten zal leiden. Maar de tweede soort onderzoek is wel essentieel en in tegenstelling tot de volwassen kankers waar dit vaak door farmaceuten gedaan wordt, is er bij kinderkanker een belangrijke rol voor de academie weggelegd. Funding hiervoor beschikbaar maken zou in gealloceerde calls moeten gebeuren die niet onderhevig zijn aan competitie wat betreft impactfactoren maar gericht zijn op het specifiek beantwoorden van translationele vragen.

Om zo van Bench to Bedside te komen

Dus er is een afvlakkende curve in de overleving van kinderkanker patiënten. Een oorzaak hiervoor is dat de a priori kans op succes van een trial klein is. Dit kunnen we mogelijk verbeteren door het preklinisch werk en de trials beter op elkaar te laten aansluiten.

Kinderkanker specifieke behandelingen

Dus beter preklinisch selecteren is stap 1. Maar er is een tweede probleem wat meer basaal wetenschappelijk is. In de industrie is de ontwikkeling van nieuwe therapieën tegen kanker eigenlijk volledig gefocust is op volwassen kankers. Dat is logisch omdat daar veel meer patiënten zijn en dus ook veel meer geld te verdienen is. En dat is nou eenmaal het primaire doel van de farmaceutische industrie; om de aandeelhouders tevreden te houden. En dat is niet gek, zo werkt het systeem wat wij opgezet hebben. De overheid heeft wel geprobeerd om daar door wetgeving verandering in te brengen. De RACE for children act die in 2020 van kracht is geworden in de VS verplicht bedrijven om voor nieuwe middelen voor volwassenenkankers ook klinisch onderzoek te doen in kinderkanker. En de EMA verplicht bedrijven om een Pediatric Investigation Plan te maken voor compounds die voor volwassenen in ontwikkeling zijn. Maar dit gaat allemaal over het toepassen van compounds die ontwikkeld zijn tegen targets in volwassen kanker. En we weten dat kinderkanker heel anders is dan volwassen kanker.

Kinderkanker ontstaat over het algemeen in zich snel ontwikkelende voorlopercellen die uiteindelijk een orgaan moeten vormen. En door ontsporing veranderen die cellen in een beperkt aantal stappen in kwaadaardige cellen. Bij volwassen kanker is dat een langzaam proces waarbij opeenvolgende genomische fouten een normale cel in een kankercel veranderen. En we hebben ook met onze Duitse collega's laten zien dat kinderkanker heel ander genomische afwijkingen heeft dan volwassen kanker. 75% van de afwijkingen in volwassen kanker komen niet of nauwelijks in kinderkanker voor. En 66% van de afwijkingen in kinderkanker komen niet in volwassen kanker voor. En toch gebruiken we bijna uitsluitend medicijnen in kinderkanker die tegen volwassen kankers ontwikkeld zijn. Als we ook weer even teruggaan naar de analyse van Donna Ludwinski dan zien we dat de enige compound die geïmplementeerd is voor neuroblastoma patiënten, Dinituximab (Anti

GD2), is ook een compound die specifiek voor dit type kinderkanker is ontwikkeld. En al die andere compounds die uit de volwassen kanker kwamen en in neuroblastoma getest werden dezen dus niets of niet genoeg. Dus moeten we niet veel harder inzetten op het ontwikkelen van kinderkanker specifieke therapeutische interventies.

Maar de grote farmaceuten gaan ons daarbij niet helpen. En daarom ben ik zo ontzettend blij dat mijn leerstoel bij de departement farmaceutische wetenschappen is. Want dit is natuurlijk bij uitstek de afdeling waar dit soort onderzoek gedaan kan worden. En ik wil daar twee voorbeelden van geven waar mijns inziens veel potentie zit.

Ten eerste zijn er recent nieuwe chemische clicktechnieken ontwikkeld waarmee relatief eenvoudig nieuwe tumor specifieke moleculen kunnen worden gemaakt. En met name PROTACs en in mindere mate molecular glues. PROTACs of wel PROteolysis TArgeting Chimera zijn samengestelde moleculen waarbij je een molecuul hebt dat aan een kapot eiwit kan binden. Zo'n kapot eiwit; wat van een kapot gen in een tumor wordt afgeschreven. En je hebt een tweede molecuul wat bindt aan een E3 ligase. En die E3 ligase is eigenlijk een soort Packman, die maakt andere eiwitten kapot. Dus je hebt aan de ene kant een molecuul wat zo'n kapot tumor eiwit bindt en aan de andere kant een molecuul wat Packman bindt. Door die twee moleculen nou aan elkaar vast te maken met de clicktechniek zorg je dat Packman bij het tumor eiwit in de buurt wordt gebracht en zo dus het tumor eiwit afbreekt. Nou is het mooie dat er eigenlijk heel veel moleculen zijn gemaakt die aan van die kapotte eiwitten binden. Ook aan van die kapotte eiwitten in kinderkanker. Maar vaak werkte die niet goed omdat ze goed genoeg de functie blokkeren. Maar die moleculen kunnen wel goed gebruikt worden om zo'n PROTAC te maken. Want dan wordt Packman in de buurt van dat kapotte tumor eiwit gebracht en wordt dat eiwit afgebroken en gaat de tumorcel dood. Onze eerste eigen experimenten die we samen met Alexander Domling uit Groningen en Robbert Jan Kok hebben gedaan laten een enorm goed afbraak en effectiviteit zien. Dus hier ligt een enorme potentie om dit voor kinderkanker te ontwikkelen en met name als we focussen op sterke tumor drijvers in kindertumoren zoals de fusie genen PAX-Forkhead, EWS-FLY, ATRX in frame deletions, synthtic lethal opties met SMARCB1, etc. Sterke drivers, soms als enige event genoeg om een zeer

kwaadaardige kindertumor te vormen. En we weten vanuit trials met moleculen tegen dit soort sterke drijvers dat dat enorm goede therapieën kunnen zijn. En nu hebben we niets tegen die specifieke sterke tumor drijvers in kinderkanker.

Een tweede optie komt voort uit het andere grote probleem in de kinderoncologie. 19% kunnen we niet beter maken, dat is een probleem, maar bij de 81% die we wel beter maken zijn er ernstige late effecten die veelal het gevolg zijn van de uiterst toxische behandelingen die we geven. Dan kan de overweging zijn om andere middelen te zoeken, maar aan de andere kant werken die toxische middelen wel tegen de tumorcellen. Recent viel het mij ook weer op. We zijn binnen het ITCC-P4 project nu grote series muizen met kindertumoren aan het behandelen met nieuwe middelen maar ook met de standaard toxische middelen (de chemotherapie). En wat opvalt is dat die chemotherapie zo goed werkt. De nieuwe getargete medicijnen laten soms iets van een respons zien, maar die chemotherapie doet het eigenlijk heel vaak veel beter. En dat klopt, want het is niet voor niets dat we 81% van de kinderen met kanker kunnen genezen, dat is hoofdzakelijk dankzij de chemotherapie. Dus een alternatief zou zijn om de cytotoxische middelen beter en op de juiste plek af te leveren zonder ze met het gezonde weefsel in aanraking te laten komen. En specifiek dat is nu juist waar de departement farmaceutische wetenschappen en onder ander Enrico Mastrobattista, een enorme expertise heeft. Target delivery van medicijnen. Dus het inpakken in minuscule balletjes of verbinden van het toxische medicijnen en het vervolgens met liganden voor tumor markers te laten afleveren op de juiste plek. Om daarmee specifiek dat toxiciteit probleem in 70% van de genezen kankerpatiënten op te lossen. En dat wordt als maar belangrijker omdat we steeds beter worden in het beter maken van kinderen. Nu is de tijd om hiermee aan de slag te gaan.

Dus preklinische data beter gebruiken om nieuwe trials vorm te geven, nieuwe medicijnen specifiek tegen kinderkanker target genen, en inpakken van medicijnen om toxiciteit te voorkomen. Of moeten we het over een heel ander boeg gooien. Laten we iets doen wat gewoon werkt. De nieuwe ster aan het firmament; de immuuntherapie.

Immuuntherapie

Immuuntherapie is gebaseerd op het fenomeen dat een kankercel allerlei capaciteiten moeten hebben om een echte kwaadaardige kankercel te zijn. Zeg maar de 7 hoofdzondes. Ze moeten snel delen, en oneindig delen, zelf groeifactoren aanmaken, niet doodgaan, bloedvaten aanmaken en uitzaaien door het hele lichaam. Dat zijn er zes - heel goed geteld. De zevende is dat ze er ook voor moeten zorgen dat ze niet worden herkend en opgeruimd door het immuunsysteem. En dat doen ze door zich onherkenbaar ter maken en het immuunsysteem te remmen. En de immuuntherapie is erop gericht om het immuunsysteem weer te activeren en de kankercellen weer te laten herkennen. Dat kan op allerlei manieren en de ontwikkelingen gaan razendsnel; maar er zijn nu eigenlijk 3 methodes die het meest succesvol zijn. Checkpoint remming, de antilichaam therapie en Adoptieve Cel Therapie. Met diverse van deze methodes zijn al uitzonderlijke resultaten geboekt in volwassen kanker maar ook in kinderkanker. Maar laten we deze technieken nu even langslopen voor specifiek het Neuroblastoom, de tumor waar mijn groep veel aan werkt.

Ten eerste de checkpoint remmers. Dit is waarvoor Honjo en Allison in 2018 de nobelprijs kregen. Het idee hier is dat tumoren specifieke signalen geven die immuun cellen inactiveren. Tumoren maken eiwitten die zij op hun membraan presenteren en die specifiek aan eiwitten op de T-cellen binden en daardoor wordt de activiteit van de T-cellen geremd. Dat noem je checkpoints. En tegen deze zogenaamde checkpoints zijn weer remmers gemaakt die zorgen dat die eiwitten niet meer aan elkaar binden en de T cellen actief blijven. Dus dit zijn eigenlijk remmers van remmers. Checkpoint remmers tegen PD-L1 en CTLA4 hebben fantastische resultaten laten zien in Melanomen en nu ook in longkanker. Maar in Neuroblastoma en eigenlijk in kinderkanker in het algemeen lieten deze remmers weinig effect zien. Judith Wienke met haar groep heeft nu met behulp van single cell data-analyses laten zien dat er mogelijk een ander checkpoint, met name TIGIT, in neuroblastoma van belang is. En zij heeft dat ook met in vivo experimenten met een TIGIT-remmer kunnen bevestigen. Wederom zien we hier dat in kinderkanker mogelijk andere processen spelen dan in volwassen kanker.

Dan de antilichaam therapie. Hier zijn de mogelijkheden heel divers maar in neuroblastoma worden antilichamen tegen GD2 gebruikt met de merknaam Dinituximab. GD2 is een Glycolipide die op neuroblastoma cellen voorkomt en Dinituximab herkent dat GD2 op de neuroblastoma cellen; bindt eraan en zorgt ervoor dat het immuunsysteem geactiveerd wordt. Dinituximab is nu onderdeel van de standaardbehandeling van neuroblastoma patiënten en laat een verbetering in de overleving zien van 10-20%. Dit is natuurlijk fantastisch maar Dinituximab herkent niet alleen de neuroblastoma cellen maar ook zenuwcellen en de behandeling kan dus gepaard gaan met ernstige pijn als bijwerking. Daarnaast is het zo dat in 40% van de hoog-risico-patiënten die met Dinituximab behandeld worden, de tumor toch resistent wordt en terugkomt.
Dus wederom zien we hier dezelfde problemen als bij de moleculaire therapieën. Ernstige bijwerkingen en resistentie van de tumorcellen.

Tenslotte hebben we de ontwikkeling van de Adoptieve Cell therapieën met als meest bekende methode de CAR-T cellen. Hier haal je eerst witte bloedcellen en wel specifiek de T-Cellen uit het bloed van de patiënt en in het laboratorium verander je die zo dat zij de tumorcellen herkennen als slechte cellen en doodmaken. En die cellen geef je dan weer terug aan de patiënt. Deze therapie kan heel succesvol zijn. Een bekende patiënt is Emily Whitehead die leukemie had en voor wie er eigenlijk geen behandeling meer was. Zij is het eerste kind dat met CAR-T cellen tegen CD19 behandelt werd en zij verschijnt jaarlijks met een foto waarop straat hoe veel jaar zij ziekte vrij is. Nu a 10 jaar. Zoals zo vaak zijn therapieën heel succesvol in leukemie maar minder in neuroblastoma en andere solide tumoren. Er zijn diverse trials geweest met CAR-T celen in neuroblastoma maar tot nu toe nog niet succesvol. Wel horen we al een aantal maanden over preliminaire resultaten in een Italiaanse trial met CAR-T cellen tegen GD2 waar uitbehandelde neuroblastoom patiënten een goede respons zouden hebben. En ik ben dan ook erg benieuwd naar het overleg wat we morgenmiddag zullen hebben met het CAR-T cel team uit het Bambino Jesu ziekenhuis in Rome die deze trial coördineren. Dus ik ga vroeg naar bed toe vanavond.

Dus de diverse immuuntherapieën in Neuroblastoma zijn zeker veelbelovend. Maar we komen dezelfde problemen tegen als bij de moleculaire therapieën. Behandelingen in volwassenen werken vaak niet

goed in kinderen, er kan forse toxiciteit zijn en bovenal, tumorcellen kunnen ook hier resistent tegen worden.

Combineren immuun en targeted therapieen

Uiteindelijk zullen we ook immuuntherapie moeten combineren Want met 3 specifieke interventies kan er geen tumorcel ontsnappen. En we kunnen natuurlijk immuuntherapieën met immuuntherapieën combineren maar dat kan misschien ook met moleculaire therapieën. Recentelijk lijkt dat daar uit het basale wetenschappelijk onderzoek bij Neuroblastoma ook diverse opties voor geïdentificeerd worden en de diverse wetenschappelijke velden bij elkaar lijken te komen. Mijn groep doet al lange tijd onderzoek doet naar recidieven bij Neuroblastoma en met name genomische afwijkingen die daar in de tumor evolutie ontstaan. Afwijkingen in de RAS-MAPK route maar ook in het CDKN2A gen lijken daar een rol te spelen. Recente studies van Frank Westerman en ons lab laten zien dat deze afwijkingen weer een effect op het fenotype van de neuroblastoom cel hebben. En deze fenotypische variatie is weer uitgebreid bestudeerd en gekarakteriseerd door onder andere het lab van Rogier Versteeg. Studies van Stefan Nierkens en Robbie Majzner in Stanford laten zien dat die fenotype switches weer een enorm effect hebben op de immuun eigenschapen van neuroblastoma cellen. EZH2 remmers zouden cellen weer positief voor GD2 maken en HDAC-remmers zouden juist MHC1 expressie verhogen. Dus hier ontstaan allerlei opties voor het combineren van behandelingen. MEK remmers, EGFER-remmers of EZH2 remmers, combineren met Dinituximab of CAR-T cellen tegen GD2. Of juist HDAC remmers combineren met Immuun interventies die MHC expressie vereisen zoals of CAR-T celen tegen MHC1 gepresenteerde PHOX2B fragmenten zoals recent door John Maris gepubliceerd. Dit alles is nu nog grotendeels hypothetisch maar ik voorspel dat de komende jaren het onderzoek naar combineren van moleculaire therapieën met immuun interventies een bepalende rol gaat spelen in het translationele kinderoncologische onderzoek.

Dus; trials beter laten aansluiten op de preklinische data, nieuwe moleculen specifiek tegen kinderkanker genen, toxische middelen inpakken, en deze nieuwe effectieve behandelingen combineren met immuuntherapie. En dit is nodig om efficiënt van de ‘Bench to bedside’

te komen om zo ons uiteindelijke doel van 100% genezing met optimale kwaliteit van leven te benaderen.

Ik heb gezegd