

Gerichte therapie van lymfomen

Antistoffen worden gemaakt door B-cellen, één van de vele typen witte bloedcellen. Wij kunnen miljoenen verschillende antistoffen maken, omdat B-cellen tijdens hun ontwikkeling in het beenmerg knoeien met hun antistofgenen, zodat elke B-cel weer een andere antistof maakt (zie hoofdstuk 14). Een onrijpe B-cel zet de antistof op zijn oppervlak en wacht dan rustig af of er iets aan bindt. Dat kan van alles zijn, zoals een bacterie, een virus of een lichaamsvreemd eiwit. Die B-cel gaat dan heel snel delen, zodat een groot aantal cellen ontstaat. Ze maken allemaal die ene antistof, die vast gaat zitten aan de indringer. Het immuunsysteem zorgt er dan voor dat de indringer onschadelijk wordt gemaakt.

De groeisignalen van de oppervlakte-antistof, waaraan de bacterie bindt, worden doorgegeven via een serie eiwitten die fungeren als een soort schakelaars. Deze kunnen door mutaties ontregeld raken, waardoor kanker kan ontstaan. Dat is in dit geval een lymfoom, een kanker van bloedcellen die meestal ontstaat uit B-cellen. Veel schakelaars voor groeisignalen worden door allerlei celtypen gebruikt, en die kunnen dus ontregeld zijn in veel verschillende soorten kanker. B-cellen gebruiken echter nogal afwijkende schakelaars. Het voordeel is dat geneesmiddelen die heel precies aangrijpen op deze schakelaars geen effect zullen hebben op andere cellen in het lichaam. Er is dan een goede kans dat er geen vervelende bijeffecten zijn. Recent zijn een aantal van dat soort stoffen gevonden.

Alle witte bloedcellen ontstaan uit dezelfde stamcel die in het beenmerg zit. De dochtercellen delen een paar keer, waarbij ze steeds meer gespecialiseerd raken, en uiteindelijk delen ze niet meer. Lymfomen ontstaan mede door mutaties die het proces van specialisatie ontregelen, en dat kan in verschillende stadia gebeuren (zie hoofdstuk 26). De eigenschappen van de lymfoomcellen lijken dan ten dele op die van gewone bloedcellen in de fase waarin de lymfoomcellen zijn blijven hangen. Cellen in die fase blijven delen en vervelend genoeg doen de lymfoomcellen dat dus ook. Vroeger waren cellen in verschillende stadia niet goed van elkaar te onderscheiden. Daarvoor werd alleen een microscoop gebruikt en daarmee waren weinig verschillen te zien. Tegenwoordig zijn daarvoor betere technieken beschikbaar. Er wordt getest op de aanwezigheid van allerlei eiwitten, en vooral op de activiteit van genen, zoals uitgelegd in hoofdstuk 45. Daardoor is het relatief gemakkelijk geworden om de verschillende typen lymfoom te onderscheiden.

Lymfomen worden al lange tijd behandeld met intensieve chemotherapie die vaak heel goed werkt. Zeker de helft van de patiënten geneest hierdoor volledig, eventueel in combinatie met andere vormen van therapie. Frustrerend genoeg had de rest van de patiënten er geen enkele baat bij. Ongeveer vijftien jaar geleden werd duidelijk waarom, met behulp van de techniek uit hoofdstuk 45. De lymfomen die niet reageerden waren geblokkeerd in een later stadium en hadden daardoor heel andere eigenschappen. Ze leken op geactiveerde B-cellen, die dus gestimuleerd worden door signalen van de antistof op hun oppervlak. Dit zijn dus de lymfomen waarin sommige van de bij deze signalen betrokken schakelaars ontregeld zijn, waardoor de cellen ten onrechte blijven delen.

Eén van die schakelaars is de fosfaatkoppelaar BTK (zie hoofdstuk 18). Het is relatief eenvoudig om een medicijn te maken dat een fosfaatkoppelaar blokkeert, en het mooie van BTK is dat het alleen maar voorkomt in B-cellen. Een goed specifiek geneesmiddel zou dus alleen effect moeten hebben op deze lymfomen en op B-cellen. Er is nu zo'n BTK-remmer en de effecten in patiënten lijken veelbelovend. Een bijkomend voordeel is

dat BTK ook nodig is om de cellen vast te houden in de lymfeklieren. De remmer blokkeert daarom niet alleen het groeisignaal, maar veroorzaakt ook het loslaten van de cellen uit de lymfeklier, die dan in het bloed terechtkomen. Om te overleven hebben ze de steun van andere cellen in de lymfeklier nodig en die steun ontbreekt in het bloed, waardoor de lymfoomcellen daar dood gaan.

Schakelaars functioneren in een bepaalde volgorde, zeg ABCDEF. Als er een mutatie in B zit, waardoor dit overmatig actief is, kun je een geneesmiddel gebruiken dat B blokkeert of eventueel C of D, die immers door B worden aangezet. Maar als zo'n mutatie in C zit, en daar dus het overmatige groeisignaal begint, werkt de remmer van B natuurlijk niet meer. De mutatie zit dan "stroomafwaarts" van B. Een deel van deze lymfomen heeft inderdaad een mutatie stroomafwaarts van BTK. Die kunnen nu mogelijk worden geblokkeerd met een nieuw middel tegen een latere schakelaar, zeg E of F, het eiwit MALT1. Dit heeft wel een bijzondere werking. Het bijt namelijk twee eiwitten stuk die het activatieproces tegengaan. Door deze hindernis uit de weg te ruimen, zorgt MALT1 er voor dat de activatie plaats kan vinden. Er zijn heel veel eiwitbijters in cellen die belangrijke functies hebben. Het is niet eenvoudig om een stof te vinden die één enkele bijter blokkeert en alle andere niet. Gelukkig is ook dit MALT1 weer een heel afwijkend en zelfs uniek type, waardoor zo'n stof wel gemaakt kon worden. Dit middel moet nog worden geoptimaliseerd voor gebruik in patiënten en daarna nog uitgebreid getest, dus het zal pas over een aantal jaren duidelijk zijn of het zo goed werkt als verwacht. Als het goed gaat, is er weer een speciaal geneesmiddel voor een kleine groep kankerpatiënten, een voorbeeld van "gepersonaliseerde therapie". Helaas nog steeds niet voor iedereen met dit type lymfoom, want er zijn ook mutaties stroomafwaarts van MALT1 en in die patiënten werkt het middel dus niet.