

Aan de haal met KANKERSTAMCELLEN

Sinds enkele jaren gonst het in de wetenschappelijke wereld: het zijn de kankerstemcellen die we moeten hebben. Ze zijn de draaiende motor achter tumoren en een **perfect doelwit** voor gerichte therapie. Of toch niet?

SANNE HIJLKEMA

Het klinkt zo simpel: in elke tumor zitten kankerstemcellen die de groei en kwaadaardigheid veroorzaken. Voor veel van de huidige therapieën zijn ze ongevoelig, waardoor ze overleven. Hierdoor kan na een hoopgevende, fikse afname van de *tumor load* de ziekte toch weer opslaan. De eliminatie van specifiek die kankerstemcellen zou de genezing van kanker kunnen betekenen.

Helaas lijkt de werkelijkheid vooralsnog ingewikkelder dan de theorie. Wetenschappers zijn aan de haal gegaan met een aansprekende hypothese, meent prof. Hans Clevers, directeur van het Utrechtse Hubrecht Instituut. "Er is een hype ontstaan op basis van slechte wetenschap. Het blijkt wishful thinking dat die

rakkers aan al het kwaad ten grondslag liggen."

Tegelijkertijd zijn er bedrijven die al therapieën ontwikkelen tegen kankerstemcellen. Het Amerikaanse Oncomed bijvoor-

'Er is een hype ontstaan op basis van slechte wetenschap'

beeld, dat zich daar volledig op richt. Het Duitse Apogenix probeert met zijn anti-IL4-antilichaam zowel kankercellen als kankerstemcellen gevoelig te maken voor therapieën die apoptose veroorzaken.

AANLOKKELIJK

De aanhang van het stamcelmodel lijkt het afgelopen decennium explosief

gegroeid, afgaande op de literatuur. De theorie vult het klassieke model voor oncogenese aan, waarin kanker ontstaat door een opeenstapeling van mutaties in oncogenen en tumorsuppressorgenen. Volgens de aanhangers van de theorie zijn kankerstemcellen verantwoordelijk voor het ontstaan, de groei, de uitzaaing en de therapieresistentie van tumoren. Universitair hoofddocent experimentele oncologie Frank Kruyt van de Rijksuniversiteit Groningen: "Ik vind het nog steeds een heel plausible denkrichting. Met de huidige inzichten en modellen die we in het lab gebruiken, schieten we duidelijk tekort."

Zowel de naamgeving van de kankerstemcellen als de herkomst en zelfs het bestaan ervan zorgen echter voor veel discussie. De associatie met gewone stamcellen is verwarrend: ondanks dat bepaalde

tumorcellen stamcelachtige eigenschappen hebben, komen ze niet per se voort uit stamcellen. Steeds vaker duikt de naam tumor-initiërende cellen op, die letterlijk verwijst naar het feit dat zulke cellen in muizen kunnen uitgroeien tot een tumor. Nieuwe moleculaire markers voor kankerstemcellen overspoelen de literatuur. "Dat zorgt voor veel discussie", weet Kruyt. "Er zijn nog geen eenduidige markers en iedereen gebruikt andere. Ik denk dat de kankerstemcellen per kankersoort en per tumor verschillen."

Het concept kankerstemcel rammelt aan alle kanten, vindt Clevers. "Ik geloof niet dat de cellen die na isolatie, selectie en transplantatie kunnen groeien in de muis, ook echt kankerstemcellen zijn in de mens. En in de mens kunnen we ze nog niet aantonen. Ook de resultaten van onderzoeken naar markers voor kankerstemcellen zijn veelal niet reproduceerbaar. Maar dat onderzoek haalt de media niet."

Hoe dan ook, Clevers gelooft wel dat er in tumoren een niche met delende cellen zit. Voor het gemak noemen we ze nog maar even kankerstemcellen. De mogelijkheid om de motor achter de tumorgroei uit te schakelen door die cellen te doden, klinkt aantrekkelijk. "Maar er is totaal geen bewijs voor dat de tumor verdwijnt als je die cellen doodt", benadrukt hij. "Ik denk dat andere cellen hun functie overnemen, net zoals dochtercellen de functie van darmstemcellen overnemen als je die verwijdert."

Prof. Jan Paul Medema van het AMC in Amsterdam denkt in diezelfde richting. "De kankercellen met stamceleigenschappen zijn geen vaste entiteit; ze kunnen die karakteristieken ook weer verliezen." Toch meent de hoogleraar experimentele oncologie en radiobiologie dat het zinrijk is om therapie te richten op kankerstemcellen. "Maar niet als monotherapie, want we kunnen een gedifferentieerde kanker cel onder invloed van groeifactoren inderdaad vrij makkelijk veranderen in een kankerstemcel. Ook weten we niet zeker of de chemoresistente cellen in patiënten kankerstemcellen zijn."

Als voorbeeld van een potentieel effectieve therapie tegen gewone en stamcelachtige kanker cellen in solide tumoren noemt Medema de combinatie van

chemotherapie met een antilichaam dat het interleukine-4 blokkeert. "In muizen zorgt die combinatie ervoor dat ook de chemoresistente, stamcelachtige CD133-positieve cellen afsterven. Nog steeds gaan niet alle tumorcellen weg, maar veel

'Onze modellen zitten nu veel dichterbij de primaire tumor'

meer dan met alleen chemotherapie. In vitro en in vivo werkt het dus, en Apogenix is bezig het naar de kliniek te brengen."

BOOSDOENERS

Op in-vitromodellen, waarbij stamcelachtige cellen uit humane tumoren worden geïsoleerd en doorgekweekt, testen onderzoekers momenteel allerlei potentieel therapeutische stoffen. Clevers ziet er weinig in. "Je kunt niet claimen dat dat kankerstemcellen zijn. Wie zegt dat die cellen in de patiënt ook zo bijzonder waren?"

Kruij is wél overtuigd van het nut van dergelijke modellen en gebruikt ze zelf ook. Hij test bestaande en experimentele medicijnen op een glioblastoommodel. "Het blijven in-vitromodellen van cellen buiten hun natuurlijke context", erkent

voorspellend dan de huidige cellijnen. Oncomed benut ze ook om antilichamen te ontwikkelen en valideert die vervolgens in vivo." Dat Amerikaanse bedrijf heeft bijvoorbeeld een monoklonaal antilichaam ontwikkeld dat via het eiwit Delta-like ligand 4 (DLL4) de voor stamcellen en kanker cellen belangrijke Notch-signaalroute remt. Momenteel test het bedrijf dat antilichaam in een fase I-trial.

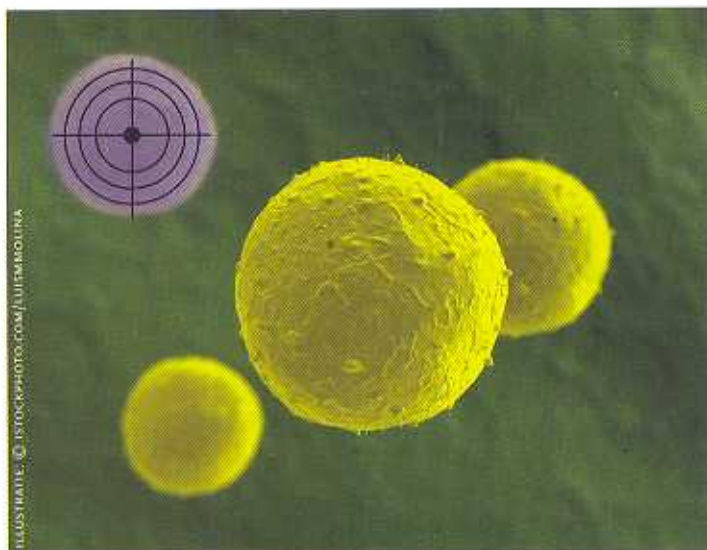
ULTIEM BEWIJS

Een probleem dat de kop kan opsteken, is dat de huidige kennis van kankerstemcellen gebaseerd is op wat we weten over gewone stamcellen. Onderzoekers kijken vaak naar signaalroutes als Notch en Hedgehog. Therapieën gericht op dergelijke aanknopingspunten kunnen echter schadelijk zijn voor de onmisbare 'gezonde' stamcellen. Clevers: "De huidige stamcelmarkers kunnen we wel gebruiken om kankerstemcellen te selecteren. Maar daarna moeten we onderzoeken wat specifiek die cellen kan raken."

Hij toonde vorig jaar aan dat darmkanker ontstaat uit stamcellen ter plekke. Daartoe ontwikkelde hij met zijn collega's een muismodel waarin darmstemcellen en hun nakomelingen blauw kleuren en waarin ze selectief de Wnt-signaalroute kunnen activeren, waardoor er darmpoliepen ontstaan.

"In die tumoren kunnen we stamcelachtige kanker cellen inmiddels ook genetisch markeren, waardoor ze een groene kleur krijgen en we die cellen en hun nakomelingen kunnen volgen", vervolgt Clevers. "Die cellen hebben we geïsoleerd en we vinden honderden verschillen tussen hun genexpressie en die van darmstemcellen. Dat is goed nieuws. Maar om die verschillen te kunnen uitbuiten voor de geneesmiddelontwikkeling, moeten we eerst vaststellen of de moleculen waarin kankerstemcellen verschillen wel essentieel zijn voor ze, en waar ze nog meer voorkomen."

Al lijkt het nu duidelijk dat darmkanker uit darmstemcellen ontstaat, de drie heren zijn het erover eens dat dat weinig zegt over andere tumortypen. Ook zal nog moeten blijken of therapie gericht op stamcelachtige tumorcellen vruchten afwerpt. Voorlopig lopen fase I-studies parallel aan basale wetenschap die de aantrekkelijke theorie het stevige fundament moet geven waar ze om schreeuwt.



ILLUSTRATIE: © ISTOCKPHOTO.COM/LUISMORONA

hij. "Maar het is al veel beter dan de gangbare celkweekmodellen, waarbij cellen vaak al jaren in kweek zijn. We zitten nu veel dichterbij de primaire tumor."

Ook Medema gebruikt de in-vitromodellen. "Ik ben redelijk overtuigd van die kweken, je kunt er prima allerlei stoffen op testen. Ondanks dat we niet weten of de geïsoleerde cellen de boosdoeners zijn in de patiënt, zijn deze modellen meer