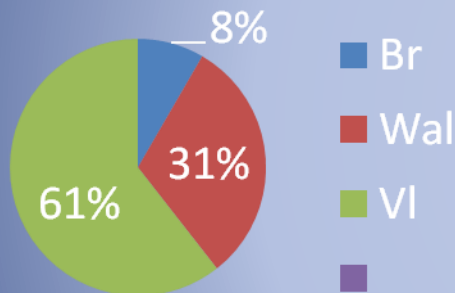


Het Kanker Ecosysteem

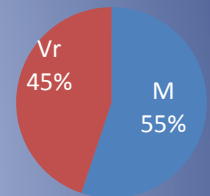
Simon Van Belle
UZ Gent - UGent

Eerst wat cijfertjes

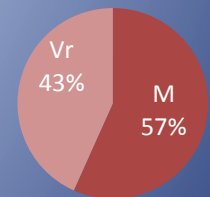
- Incidentie (nieuwe gevallen per jaar) :
 - België : ongeveer 65.000 nieuwe gevallen



35750 mannen
29250 vrouwen



- Vlaanderen: 39650 nieuwe gevallen
22600 mannen
17050 vrouwen

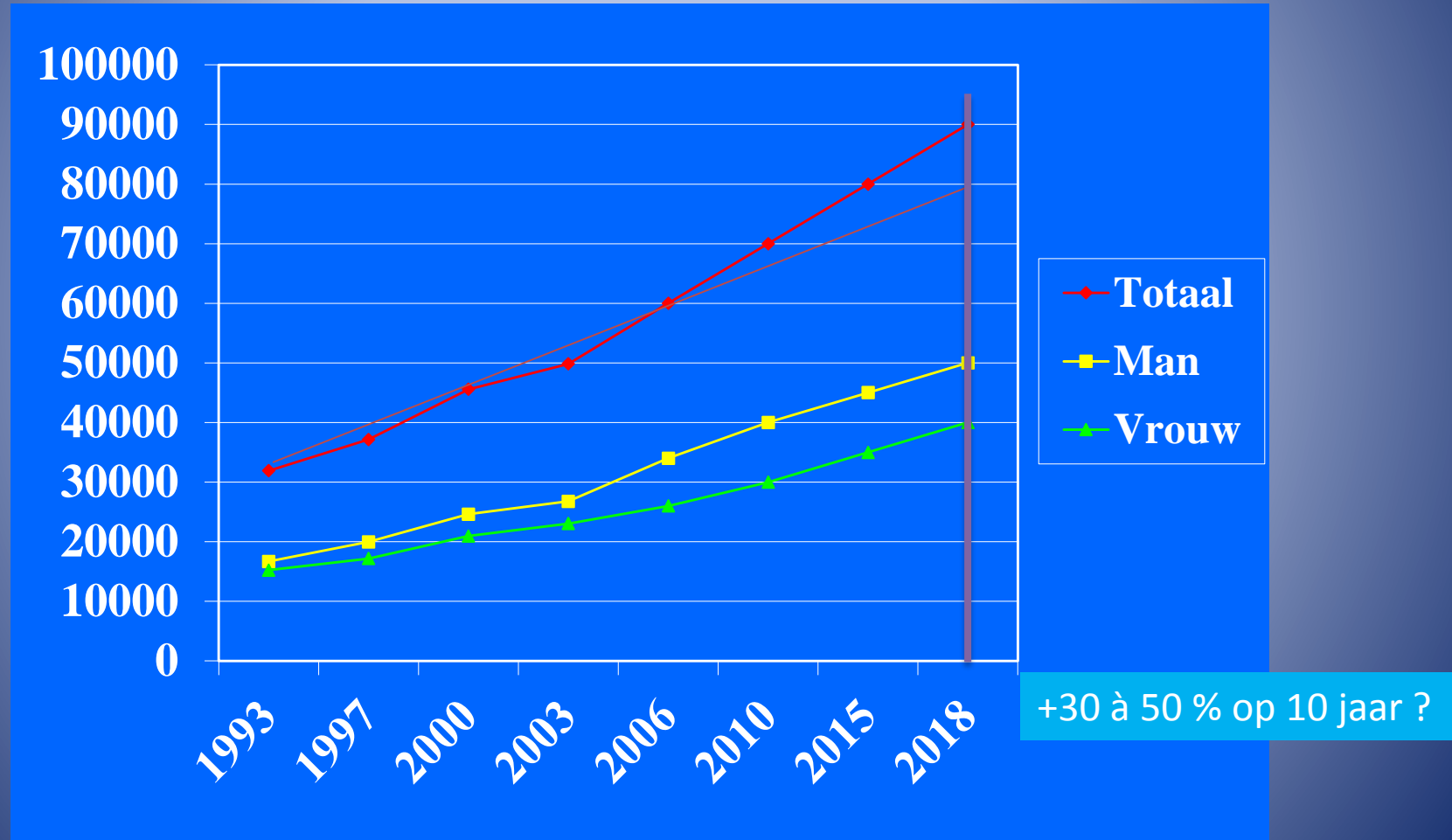


– Anders:

- 180 nieuwe kankers per dag in België
- 110/dag in Vlaanderen

- 9.5 % hematologisch,
- 90.5 % vaste tumoren,
- 0.75 % kindertumoren

Geschatte evolutie van de incidentie van kanker (België)



Kans om kanker te krijgen

- Uitgedrukt in % gedurende gehele leven:

als vrouw:	◦ voor 1960:	34 %
	◦ na 1960 :	47 %
als man:	◦ voor 1960:	42 %
	◦ na 1960 :	53 %

Hoogste incidentie in Europa: Be, Nl, Lux
(>< Port, Gr, Sp)

Top 5 tumoren

	Vrouw	n	Man	n
1	Borst	10490	Prostaat	9036
2	Dikke darm	3743	Long	5578 (7917)
3	Long	2339	Dikke darm	4486 (8229)
4	Baarmoeder	1414	Hoofd-hals	1986
5	Huid	1249	Blaas	1823

- Dit was de “beetje schrikken”
inleiding!
- Goede nieuws: meer dan 60 %
geneest ervan (59 M/68 V)
- Vandaag : hoe ontstaat kanker en
hoe verloopt dit dan verder?

Hoe ontstaat kanker?

– Transformatie van normale cel naar kankercel:

- door mutaties (veranderingen in DNA) in genoom van een “normale” cel =

oncogenese

- In principe : iedere kanker ontstaat uit 1 enkele getransformeerde cel

klassiek “tumor-stamcel” genoemd

Oncogenese

- Mutaties:
 - Als reeds aanwezig van bij geboorte in genoom =
erfelijke kankers
(ongeveer 5-10 % alle kankers)
vb: borstkanker BRCA 1 & 2
 - Als door externe factoren =
via carcinogene factoren
 - » chemisch (stoffen in omgeving bijv.)
 - » fysisch (stralen bijv.)
 - » biologisch (virussen bijv.)

Oncogenese: toch niet zo eenvoudig(1)

- Niet elke “kankermutatie” leidt tot echte kanker:
 - Meeste worden in pril stadium opgeruimd door ons afweer (immunitets) systeem (als vreemd herkend)
 - Er bestaan talloze correctie systemen in een normale cel: (corrigeren de mutatie en doen cel dood gaan = apoptose)
 - TOCH: op elk moment zijn er ongeveer 10.000 kankercellen in circulatie (zonder uit te groeien)

Oncogenese: toch niet zo eenvoudig(2)

- Toch iets minder eenvoudig dan 1 mutatie = kanker:

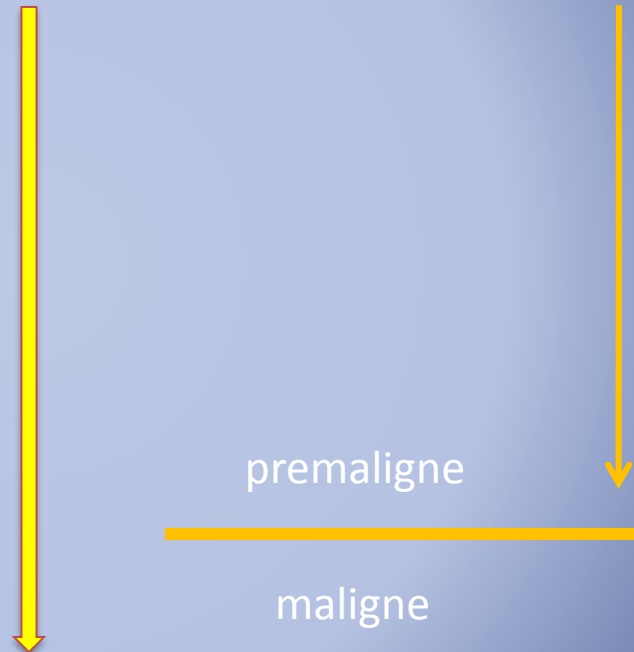
concept **meerstapscarcinogenese**:

- verschillende mutaties (stappen) nodig vooraleer echt kankercel
- dus bestaan van voorloperstadia
- of elke mutatie stukje dichterbij kanker

Oncogenese

- Meerstapscarcinogenese:

- metaplasie
- lichte dysplasie
- matige dysplasie
- ernstige dysplasie
- carcinoma in situ
- carcinoom



Oncogenese

Voorbeelden premaligne afwijkingen:

Orgaan	Afwijking	Predispositie voor
dikke darm	adenoom/poliep	adenocarcinoom
baarmoederhals	dysplasie	plaveiselcelcarcinoom
huid	keratosis actinica	plaveiselcelcarcinoom
blaas	papilloom	overgangsepitheloom
mond-keel	leukoplakie	plaveiselcarcinoom

Geen 100 % uitmondning!

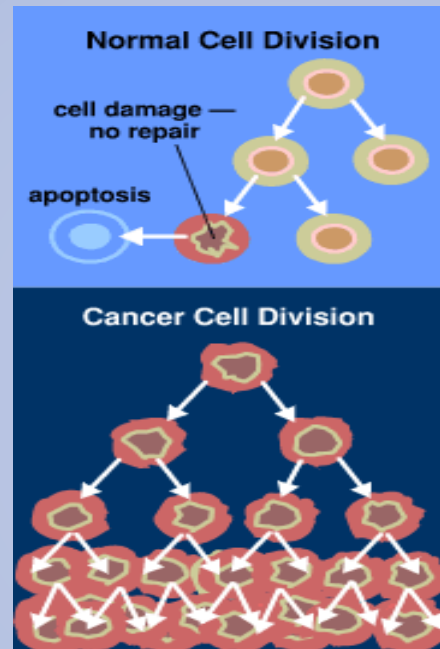
- Weten nu hoe in principe een kankercel ontstaat!
- Maar waarom is kankercel anders dan normale cel?

“Fundamentele aspecten” van kanker

- Typische eigenschappen kankercel:
 - microscopisch niveau:
 - proliferatie of groei
 - infiltratie
 - metastasering of uitzaaiingen
 - Maar ook “normale” cellen dit!!!

Fundamentele aspecten van kanker

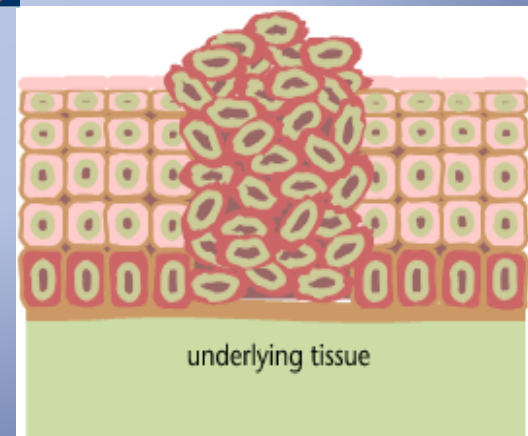
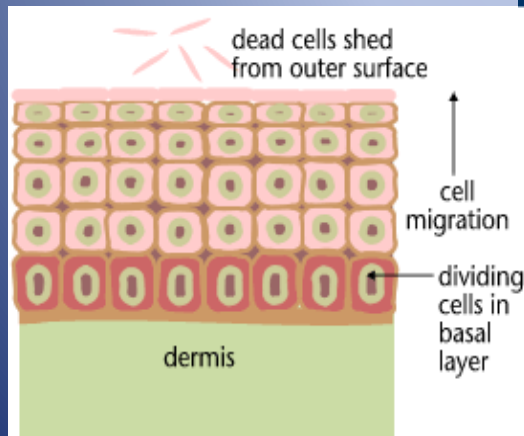
- 1: Proliferatie:



Ook bij normale cellen:
herstel van een wonde bijv.

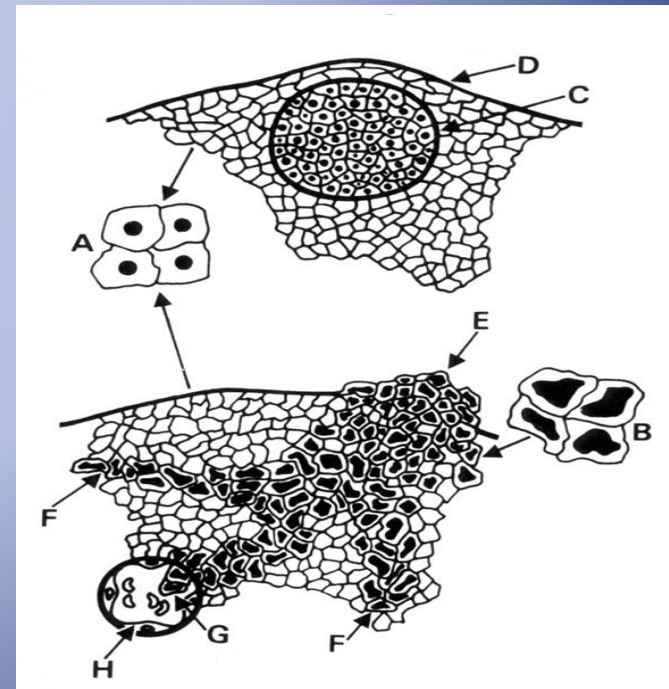
Verlies van controle =
verlies van apoptose
(gecontroleerde celdood)

normaal



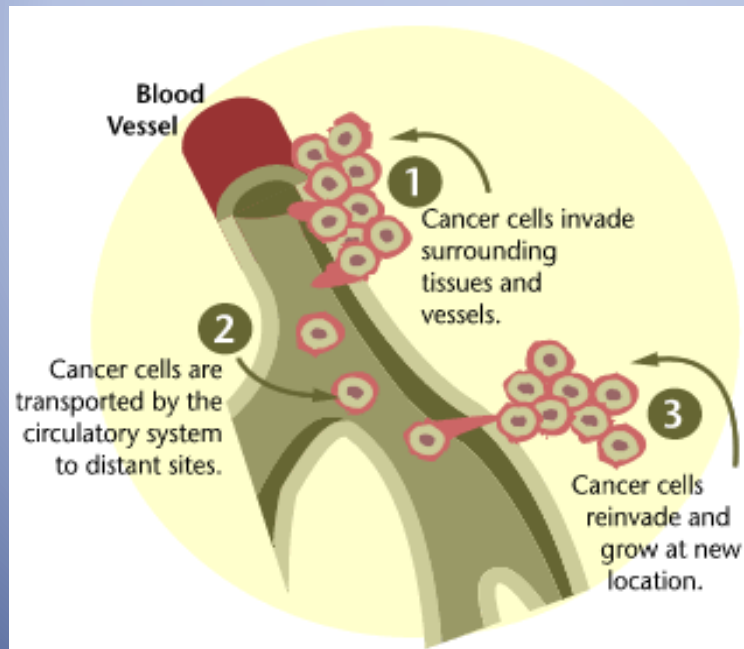
Fundamentele aspecten van kanker

- 2: Infiltratie:
kankercellen dringen in de omgevende weefsels
 - Maar niet alleen bij kankercellen:
 - Ook bijv. bij ontsteking (witte bloedcellen)
 - Vorming placenta
 - *Zelfde mechanisme:*
 - Mechanisme:
 - Afbraak eiwitten omgeving (houden cellen samen)
 - Kankercellen kruipen tussen normale cellen in



Fundamentele aspecten van kanker

- 3.Migratie:
 - Kankercellen bewegen tussen normale cellen in
 - Begin van mogelijkheid van uitzaaiing:



Fundamentele aspecten van kanker

- Uitzaaiingen

(ook al niet alleen bij kanker: zie placenta!):

– Via lymfebanen of bloedvaten (vervoersysteem):

- Lymfogeen: infiltratie lymfeklieren

- Dan verdere uitbreiding via bloedbaan

- Hematogeen: verspreiden via bloedvaten:

- Plaats van uitzaaiing :

- » afhankelijk van drainage systeem (afvoer van aangetast orgaan)

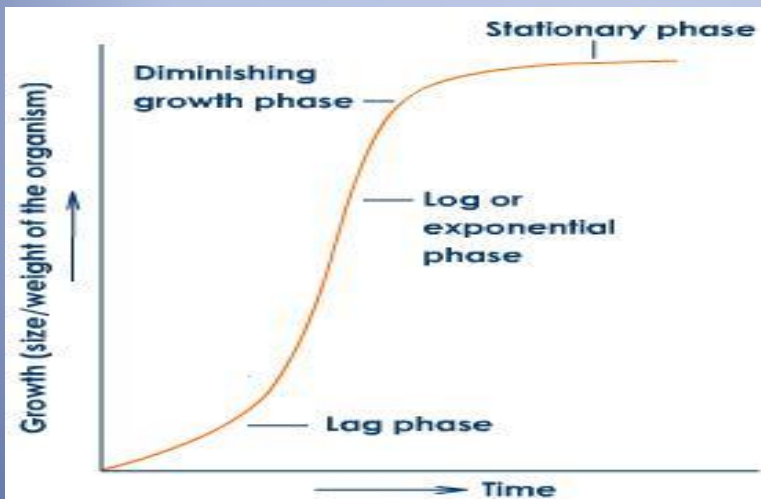
- » afhankelijk van bloedvatnetwerk (vertraagde doorbloeding) : “tijd om eruit te kruipen” :
longen –lever-beenmerg (bot)

Enkele fundamentele begrippen

- **DUS:** Typische eigenschappen van een kankercel (proliferatie – migratie – metastasering):
 - Gebaseerd op celcultuur of animale modellen:
paar belangrijke begrippen
 - 1: Skipper-wetten:
 - Verdubbelingstijd kankercel is constant (dus om de zoveel tijd deelt een kankercel zich)
 - Dus: logaritmische groei
 - 2: 1 overblijvende cel = opnieuw groei (= dood gastheer)
 - **MAAR:** weer niet zo simpel

Fundamentele aspecten van kanker

- 3: in werkelijkheid niet alle cellen in groeifase (delingsfase):
 - Begrip groeifractie (= +/- mitotische index)
 - Begrip Gompertziaanse curve:



resultaat van
aantal cellen ,
groeifractie,
invloed van nutriestatus

- Curve verschillend van tumor tot tumor

Fundamentele aspecten van kanker

- Belang curve:
 - Meest zichtbare tumoren op einde curve:
 - Bevatten dus grote hoeveelheid cellen:
 - Maar veel cellen in rustfase (= slapende cellen)
 - Dus eigenlijk weinig delende cellen
 - Veel afstervende cellen door oa slechte nutritiestatus

Fundamentele aspecten van kanker

- Belang curve:
 - Gevolg: weinig vatbaar voor cytotoxische therapie
(Werkt in op delende cellen)
(meestal: sommige wel veel delende cellen)
 - Micrometastasen (onzichtbare uitzaaiingen):
eigenlijk aan begin curve >>
Dus wel vatbaar voor therapie (= nut adjuvante therapie)

- Deze kennis van ontstaan en verloop van kanker was dus gebaseerd op celcultuur en dierlijke modellen!
- Maar sinds 5-10 jaar veel nieuwe inzichten

Dit was het simpele model!

(alsof kanker op zichzelf bestaat)

- Sinds aantal jaren: kankercel in “lichaam” is anders dan in vitro kweek systeem:

“het ecosysteemconcept”

Ecosysteemconcept

- Reeds “aanwijzing” in 1898: eerste vaststelling:
 - Stephen Paget: “seed and soil” principe: niet ieder orgaan is geschikt voor iedere uitzaaiing van elk type tumor (alleen het waarom was onduidelijk)
- Recent veel nieuwe basisconcepten terug te brengen tot concept kanker is niet op zich bestaande “entiteit”: bestaat alleen dankzij de gastheer

Basis Ecosysteemconcept

- Eerste belangrijkste begrip:

Kankercellen en gastheercellen zijn voortdurend
in communicatie

- Tweede belangrijke begrip:

er is een ook voortdurende communicatie tussen
primaire tumor en zijn uitzaaiingen

Ecosysteemconcept

- Om te beginnen:
 - Tumor is niet = hoopje kankercellen:
 - Mix van (normale) gastheercellen en kankercellen
 - Gastheercellen : heel veel soorten: orgaancellen, myofibroblasten, macrofagen, leucocyten, endotheelcellen, pericyten, beenmergcellen, osteoblasten en osteoclasten ...: **eigenlijk veel die er niet zouden moeten zijn**

Ecosysteemconcept

– Tumor kan niet zonder gastheercellen!

- Vb: geïsoleerde kankercellen uit tumor genomen zijn niet invasief in proefbuis, toevoegen myofibroblasten maken ze weer invasief!

Gastheercellen: zomaar niet toevallig aanwezig!

- Tumor vormt gastheercellen om tot “tumorgeassocieerde” gastheercellen,

die dan het “werk” doen voor de kankercellen

(zijn dus niet meer de oorspronkelijke “normale” omgevingscellen)

Gastheercellen: zomaar niet toevallig aanwezig!

- Tumorgeassocieerde gastheercellen zijn soms gewoon ter plaatse aanwezig
(bijv: vetcellen van borst voor borstkanker)
- Maar meestal haalt de tumor ze op afstand:
- **Cellen** (Mesenchymale Stamcellen en Hematopietische Precursor Cellen) **uit beenmerg gaan naar bloedsomloop**
(worden dan monocyten) **en vandaar gericht naar tumor**
(worden daar dan macrofagen)

Dus

- Dus tumor mobiliseert gastheercellen en vormt ze om tot “tumorgeassocieerde gastheercellen”
 - Lokale actie (primaire tumor of metastase): gebruikt cellen in onmiddellijke omgeving
 - Algemene actie: haalt de cellen op afstand

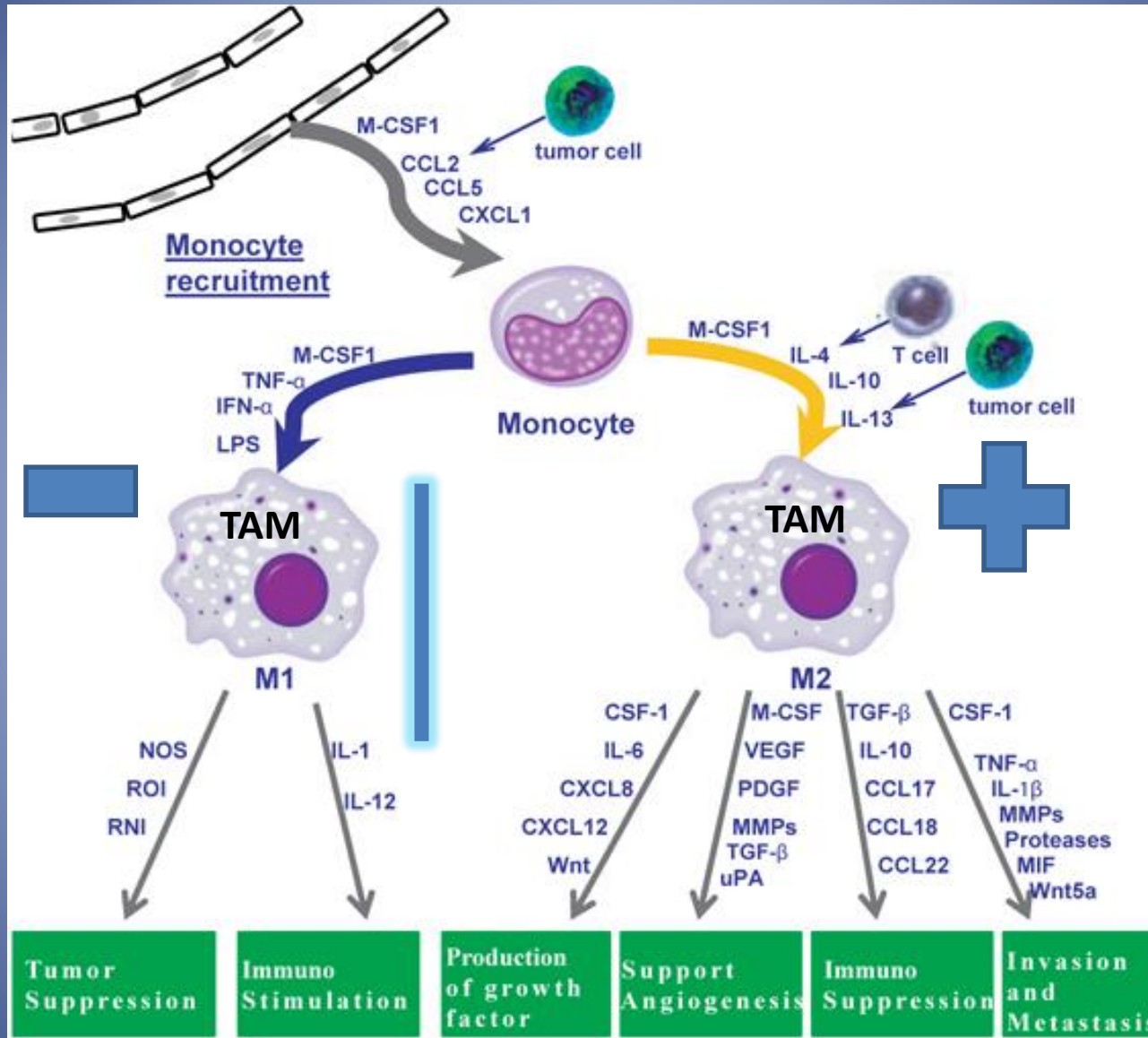
Ecosysteemconcept

- Tumorgeassocieerde gastheercellen =
worden “tumor associated macrophages”
(**TAMs**) genoemd
- Maar ook weer **niet zo simpel**:
 - zeer ambivalente cellen (komen uit monocyten):
 - meeste zijn promotoren van tumoren (M2)= **helpers**
 - sommige zijn suppressors van tumoren (M1)= **tegenwerkers**

Ecosysteemconcept

- Hoe worden deze normale cellen “tumor associated macrophages” (TAMs):

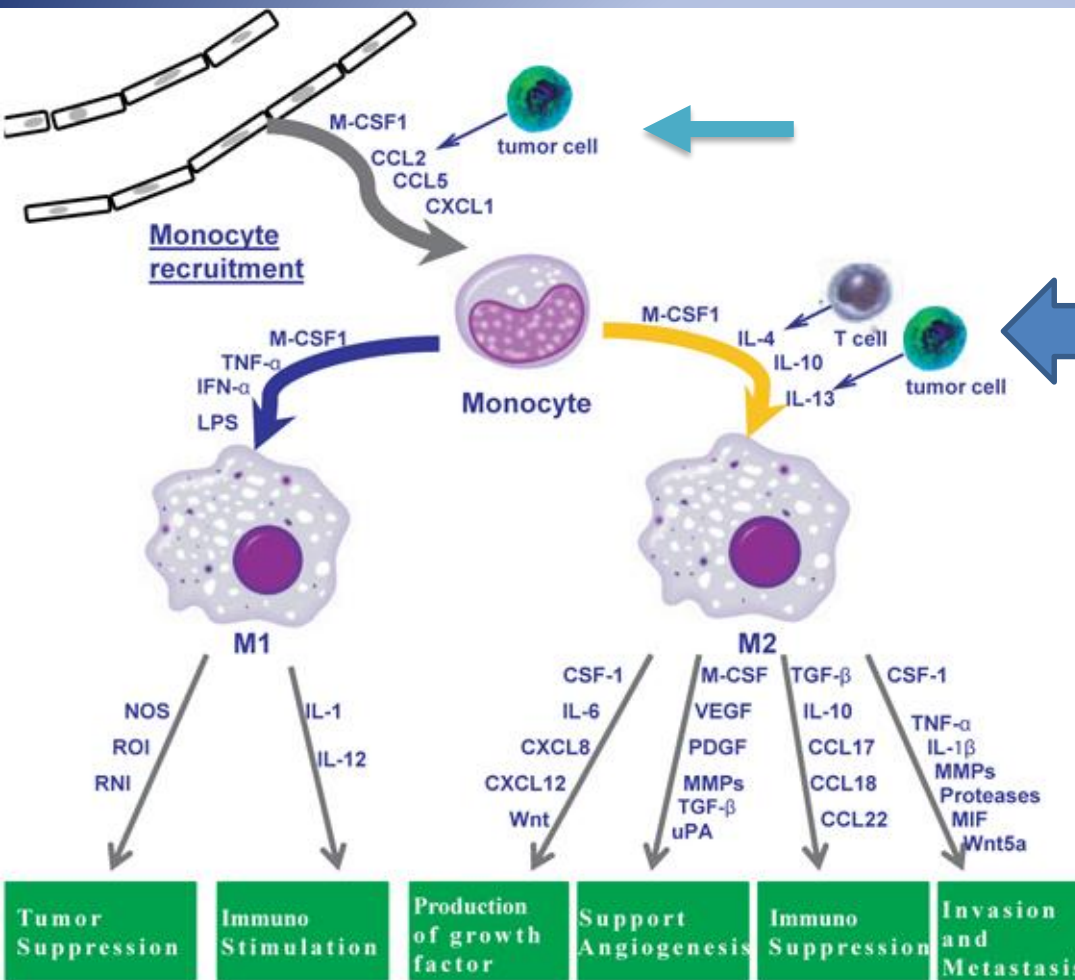
Omvorming onder invloed van stoffen meestal door de kankercellen gemaakt (maar ook wat hulp van onze de normale cellen !)



stoppen tumor

helpen tumor

Hoe doet de kanker dit?



Via bepaalde stoffen:

Interleukines; groeifactoren, enzymen ...

Omvormen tot TAMs

Wat doen deze TAMs?

- Gaan dan zelf weer stoffen maken
 - die bijdragen tot groei, invasie, migratie en uitzaaien van de tumor
 - die het herkennen van kankercellen als vreemde cellen tegenhouden
 - die aanmaak bloedvaten in de tumor stimuleren
- DUS DOEN EIGENLIJK WAT DE KANKER NODIG HEEFT OM TE GROEIEN EN UIT TE ZAAIEN

Ecosysteemconcept

- Andere voorbeelden van gebruik van “normale cellen” ten dienste van kankercellen (behalve de TAMs):
 - Bloedvatcellen: maken bloedvaten voor voeding kanker
 - Vetcellen (zie effect obesitas op kanker):
 - In borstkanker:
 - produceren proteasen (eiwitafbrekende stoffen) waardoor verhogen invasie
 - In beenmerg (plasmacytoom):
 - remmen doodgaan kankercellen en stimuleren groei, cel adhesie en migratie

- Kan nog talloze gekende voorbeelden geven van “misbruik” van omgevormde gastheercellen die “slaven” van de kanker zijn geworden

Ecosysteemconcept: hoe werkt het?

- DUS tumor geassocieerde gastheercellen doen hun werk ook via substanties (o.a. groeifactoren):
 - bijv.: VEGF: stimuleren de groei van bloedvaten
- Tumorcellen sturen de gastheercellen aan
 - Tumorcellen zijn grote luiertjes!

- Dit was eerste belangrijk concept van het Kanker Eco Systeem:

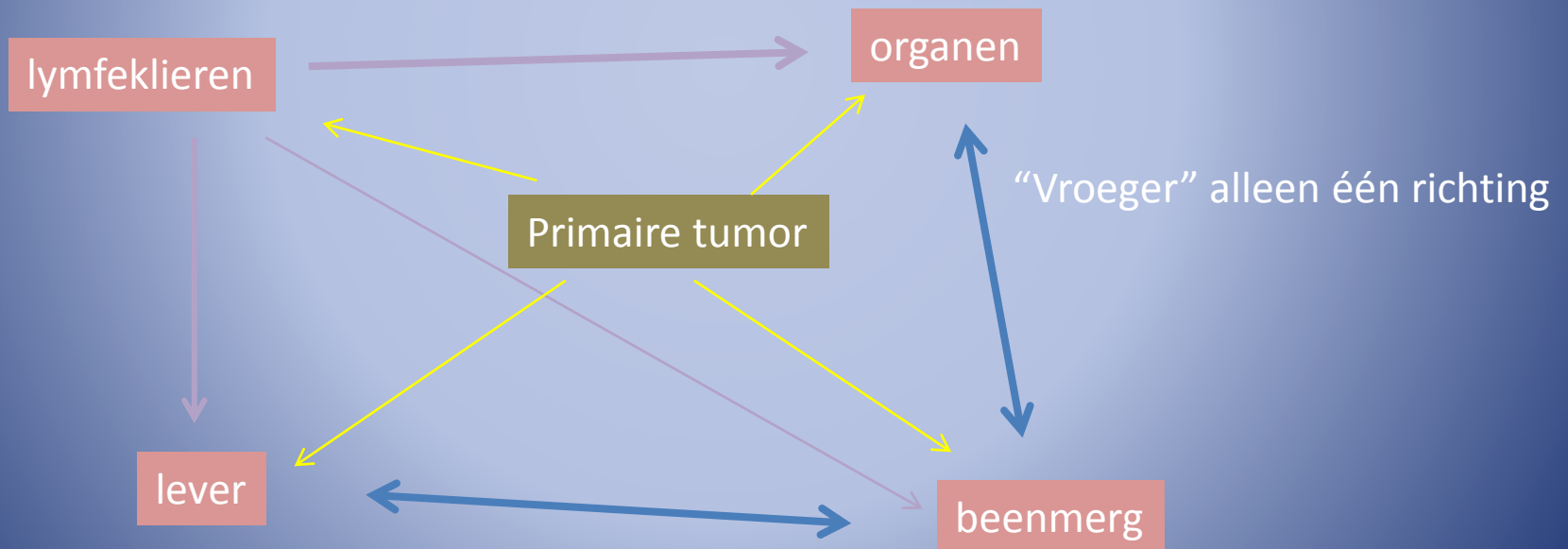
“Kankercellen gebruiken gastheercellen” op vernuftige wijze

- Wat hebben we vroeger altijd geleerd: hoe verspreiden kankers zich?

Ecosysteemconcept:

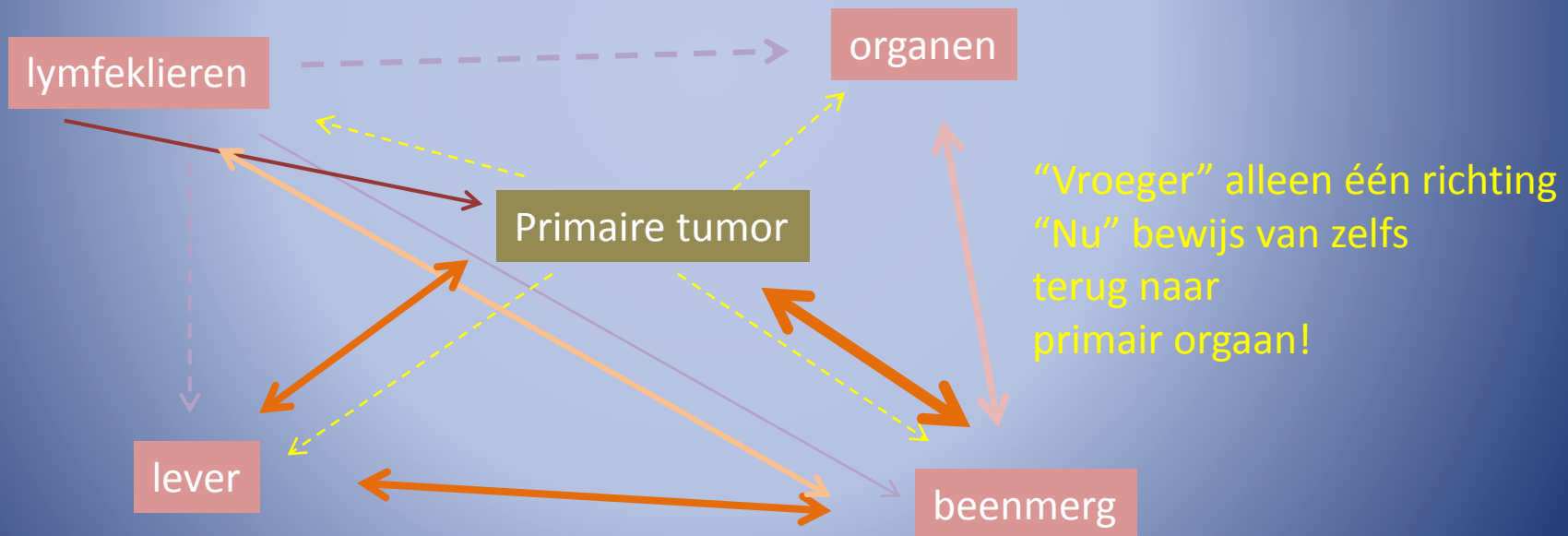
- Hoe migreren de tumorcellen:

klassiek model



Ecosysteemconcept

- Hoe migreren de tumorcellen:
beetje complexer toch:



- Dus kankercellen kunnen vanuit een uitzaaiing terug naar de plaats van ontstaan van de primaire tumor gaan (en een nieuwe lokale tumor maken)
- Verklaart waarom ondanks goede behandeling lokaal er soms een lokaal terugkomen van kanker kan zijn.

- Is dit nu allemaal toeval?

- Dat ze gastheercellen mobiliseren en “misbruiken”?

- Dat ze op een bepaalde plaats gaan uitzaaien?

- Of dat ze terugkeren naar hun plaats van ontstaan?

Ecosysteemconcept

- Want hoe gebeurt dit allemaal: basis is:

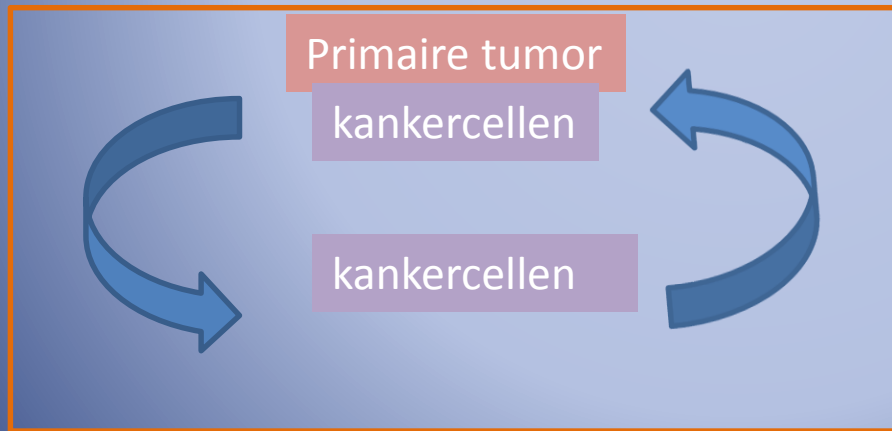
Communicatie netwerking:

- Communicatie via complexe intra-, inter- en extracellulaire **netwerken** op verschillende niveaus:

Ecosysteemconcept

Communicatie via complexe intra-, inter- en extracellulaire netwerken

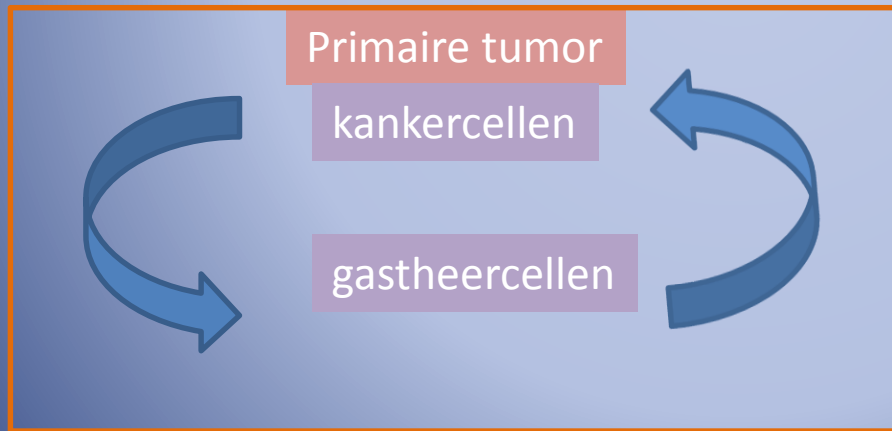
eerste communicatie niveau: intratumorale communicatie



Ecosysteemconcept

Communicatie via complexe intra-, inter- en extracellulaire netwerken

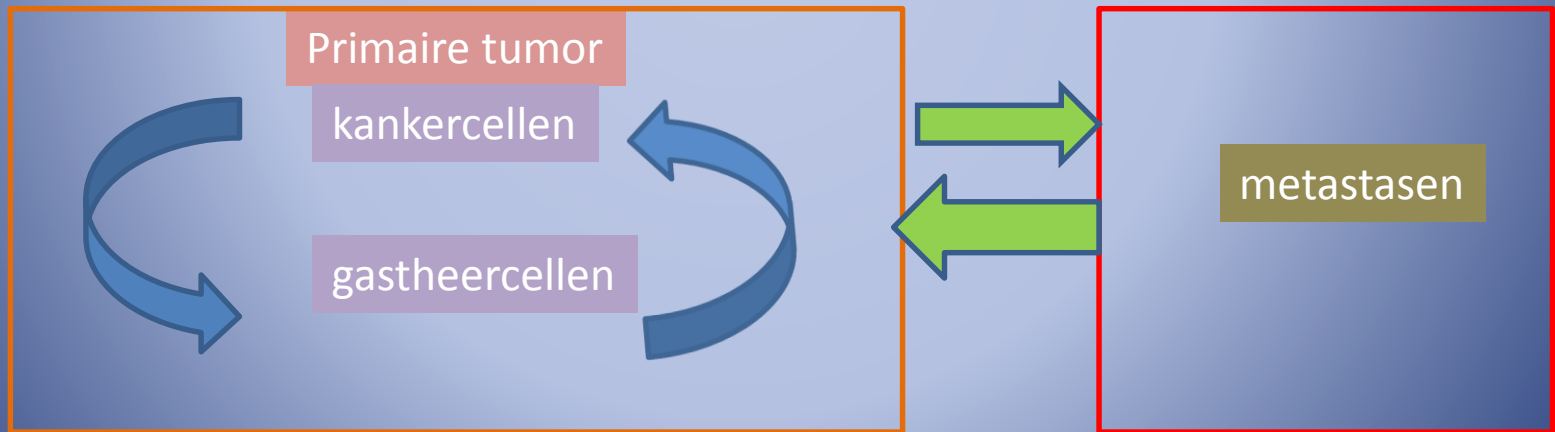
tweede communicatie niveau: intratumorale communicatie tussen de verschillende cellen



Ecosysteemconcept

Communicatie via complexe intra-, inter- en extracellulaire netwerken

derde communicatie niveau: intratumorale communicatie tussen de verschillende cellen op verschillende plaatsen (incl metastasen)



Intratumorale communicatie

- dus communicatie is zowel
tussen tumorcellen,
tussen gastheercellen
tussen tumorcellen en gastheercellen
tussen primaire tumor en uitzaaiingen
en omgekeerd
- Gebeurt via “netwerken”: (waarvan er momenteel heel veel bekend geraken)

Intratumorale communicatie

- Hoe werken deze netwerken:
 - Ergens (meestal kankercel) maakt stof
 - Stof bindt op celwand
 - Cel zet aanmaak andere stof in gang
 - Deze stof zet dan ander cel(len) aan het werk
 - Eindresultaat is dat een bepaalde actie gebeurt
 - (simpel uitgelegd...)

Intratumorale communicatie

- Hoe werken deze netwerken:
 - Intercellulair:
 - Voorbeeld (simpel):
 - Kankercellen hebben tekort aan zuurstof >> stijging bepaalde stof in de kankercel (HIF-1 α) >> kankercel maakt groeifactor (VEGF) >> bindt op endotheelcellen van bloedvaten>> toename van deze cellen >> vorming bloedvaten >> betere oxygenatie of zuurstofaanvoer
 - Dus via reactie op tekort wordt heel netwerksysteem geactiveerd om tekort op te lossen

- Nog een beetje verder:
 - Tot nu toe alleen voorbeelden van lokale effecten van gebruik van communicatie netwerken
 - Kanker is geweldig selectief als hij gaat uitzaaien:

Communicatie tussen ecosystemen

- De kanker gaat op **HOTEL** (plaats van uitzaaing):
 - 1: voorbereiding uitzaaing door uitsturen stoffen (tumorantigenen) (**GAAN KAMER VERKENNEN**), voor ieder orgaan specifieke stof (reden van voorkeur van bepaald type kanker voor bepaalde organen)
 - 2: als plaats van uitzaaing voorbereid is (**KAMER**) : kankercel komt zich nestelen
 - 3: kankercel vraagt gastheercellen (**GEPAST PERSONEEL OM ZICH TE LATEN BEDIENEN**) (bv aan beenmerg – dus op afstand)
 - 4: gastheercellen (**PERSONEEL**) komen zich nestelen (**EN BEDIENEN DE KANKER**)
- en kanker voelt zich OK en groeit ...

Wat is deze voorbereiding?

- Voorbereiding: aanpassen stroma (of omgeving waar kanker zich gaat vestigen)
 - afbraak structuur door enzymen
 - aanmaak suikerrijke “voedingsmolecules” :
zowel nodig voor adhesie, migratie en fixatie kankercel
 - is ook reservoir voor communicatie molecules (liganden)

- Dit was het tweede belangrijk concept van het Kanker Eco Systeem:

Gebruik van een gesofisticeerd
communicatiesysteem

Nog wat ingewikkelder?

Rol beenmerg

- Reeds gezegd: grote bron TAMs
- Maar ook goede plaats voor **uitzaaiingen** (zie “uitstappen kankercellen”)
- Maar ook plaats voor “**dormant cells**” (slapende cellen):
 - cellen afgeschermd van circulatie, in soort “niche” (kluis) (door osteoblasten omgeven)
 - kunnen late uitzaaiingen geven
 - 10 j voor melanoma, 30 j voor borstCa
 - en moeilijk te bereiken voor medicamenten

Leek het simpel: dan even terug naar de primaire tumor

- Bestaat dus uit kankercellen en gastheercellen, in een omgeving vol met communicatiemoleculen, voedingsstoffen
- Maar kankergezwel (dus zonder de gastheercellen!):
 - Mix van precancereuze cellen, kankercellen in verschillende groeifases, kankercellen met diverse mutaties, slapende cellen, dode cellen, ... en

KANKERSTAMCELLEN

Belang kankerstamcellen

- Kankerstamcellen = weinig gedifferentieerde cellen, eigenlijk de enige die kunnen migreren, de nodige stoffen maken om te communiceren ... (bewijs aug 2012 Nature/Science)

Belang kankerstamcellen

- zijn verantwoordelijk voor de
 - metastasen
 - micrometastasen: “onzichtbare”
 - metastaseren soms voor lokale invasiviteit (dus stadium van in situ tumor) zichtbaar is
- zitten in de niches
- houden het hele systeem in beweging
- NB: verschillend van “eerste cel die ooit kankercel werd”!
- Stamcellen doden = genezen?

Beetje samengevat:

- De kanker gebruikt de gastheer(cellen)
- De kanker heeft een complex communicatiesysteem, op verschillende niveaus
- De kanker bereidt zijn metastasering goed en selectief voor
- De kankerstemcellen zijn de meester-schaakstukken in het spel

Hebben we nu alles begrepen en gezegd ?

- Verre van:
 - Moleculair-genetische aspecten van kanker:
 - Oncogenen
 - Tumorsuppressorgenen
 - Reparatiegenen
 - Telomerase
 - Stroma-interferentie
 - Angiogenese
 - Intracellular pathways
 - ...

Stap naar behandeling

- Waar kan je tussenkomen in dit ingewikkeld schema?
 - Nog altijd: **de kankercel doden**: door chemotherapie (of andere middelen)
 - op niveau gekende tumor
 - op niveau micrometastase (adjuvante therapie)

Stap naar behandeling

- Waar kan je tussenkomen in dit ingewikkeld schema?
 - Nog altijd: vermijden dat “**dormant**” kankercellen wakker worden (door ze letterlijk in te betonnen of te blokkeren door botvorming errond te stimuleren)
 - effect van bisfosfonaten, RANKL inhibitors: denosumab
 - Is dus blokkeren dat reeds uitgezaaide slapende kankercellen “wakker” worden

Stap naar behandeling

- Waar kan je tussenkomen in dit ingewikkeld schema?
 - Vermijden dat tumor en/of metastasen kunnen groeien: (ze niet doden maar “controleren”)
 - **Angiogenese remmers** : blokkeren aanmaak nieuwe tumorbloedvaten (“uithongeren”)
 - **Receptorblokkeerders**: vermijden dat ze gestimuleerd worden om te groeien (zie ook de “hormonale” behandelingen)

Stap naar behandeling

- Waar kan je tussenkomen in dit ingewikkeld schema?
 - Vermijden dat tumor en/of metastasen kunnen groeien: (ze niet doden maar “controleren”)
 - **Immuunreactie van lichaam tegen tumorcellen stimuleren**
 - **Heel veel nieuwe stoffen**: blokkeren de rem in de afweercellen die door de kanker is opgebouwd
 - Dendritische cellen (andere techniek)
 - » Presenteren tumorantigen waartegen reactie dan

Stap naar behandeling

- Waar kan je tussenkomen in dit ingewikkeld schema?
 - **Immuunreactie van lichaam tegen tumorcellen stimuleren**
 - heel veel nieuwe stoffen: - beetje nieuwste hype
 - ze deblokken de “rem “ in de eigen afweercellen (die door de kanker is opgebouwd): daardoor “opruimen” kankercellen door eigen afweercellen
 - of stimuleren bepaalde afweercellen

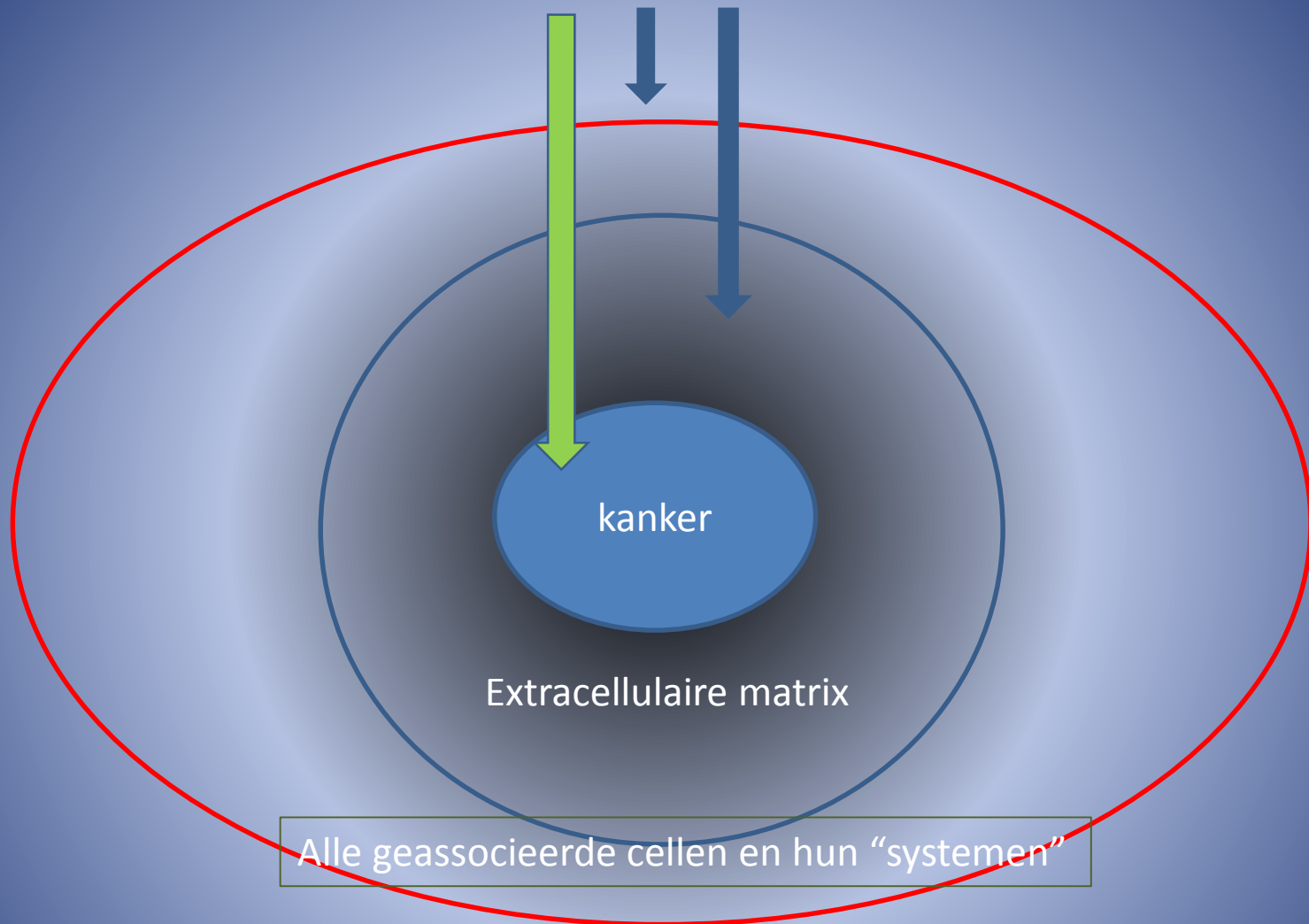
Stap naar behandeling

- Waar kan je tussenkomen in dit ingewikkeld schema?
 - Inhibitie van de CAF's (cancer associated fibroblasts) of TAMs
 - Werken dan op specifieke liganden (TGF-B),
op receptoren CXCR4
op signaling pathways (hedgehog)
 - controleren delen stamcellen
 -
 - Meeste moleculen nog in experimentele fase:
 - » AMD070, AP12009, IPI926 ...
 - Blokkeren van het communicatie systeem:
 - Nog heel experimenteel

Anders gezegd:

- Door beter kennis van het kankerecosysteem komen we stilaan tot een meer gerichte aanpak = doelgerichte behandelingen
(is niet = patiënt gerichte behandelingen)

Doelgerichte "medicamenten"



kanker

Extracellulaire matrix

Alle geassocieerde cellen en hun "systemen"

Echter :

- Onderzoek van Kanker Ecosysteem leert ook:
 - Manipulatie (heelkunde, RT, chemo) van primaire tumor maakt stoffen vrij
 - Soms inhiberend
 - Soms stimulerend
 - Chemotherapie stimuleert ook beenmergstamcellen en TAM's ...
- Dus nog wat ingewikkelder dan gedacht!!!

DUS: waar staan we?

- Weten dat het complex is!
- Weten dat de “mirakel oplossing” niet uit een enkele richting zal komen
- Hoe meer we te weten komen hoe meer we beseffen dat we het nog niet allemaal weten!

