



KANKERIMMUNOLOGEN CARL H. JUNE EN JAMES P. ALLISON

# “Binnenkort zullen we veel kankers weten te verslaan”

Meer dan dertig jaar moesten de Amerikaanse immunologen Carl June (63) en James Allison (68) vechten tegen ongeloof en zelfs hoongelach. Maar de afgelopen jaren genazen ze kankerpatiënten op zo'n miraculeuze manier dat iedereen moet toegeven dat ze een revolutie ontketenden in de strijd tegen de ziekte. “Onderschat nooit de kracht van ons immuunsysteem.”

TEKST: Katrien Steyaert | CARTOON: Joris Snaet

**E**ven terugspoelen naar 2012. Emily Whitehead is zeven jaar en ten dode opgeschreven wegens hardnekkige leukemie. Hopend op een mirakel stemmen haar ouders in met een experimentele T-cel-therapie van Carl June. Eerst reageert Emily bar slecht. Ze laat zelfs bijna het leven. “Maar na 17 dagen werd ze wakker en vertoonde ze geen spoor meer van leukemie – een wonderlijk moment”, zegt June met een hoorbare krop in de keel. “Vier jaar later is Emily nog altijd in topvorm. Ik kan me moeilijk veel andere jobs voorstellen waarin je zulke beloningen krijgt.”

Zijn collega James Allison vertelt even ontroerende verhalen. “Onlangs kwam ik een vrouw tegen bij wie ik vijftien jaar geleden een uitgezaaide huidkanker deed verdwijnen. Ze was toen 24 en pasgetrouwd. We hebben vandaag weer samen gehuild van opluchting.”

## Uw werk moet u veel voldoening geven.

**Allison:** “Absoluut. Onlangs bleek dat van de 5.000 huidkankerpatiënten die we tien jaar geleden onze experimentele CTLA-4-behandeling gaven, er 22 procent definitief genezen is. Voor we met onze *trials* begonnen stond dit type uitgezaaide kanker gelijk aan een doodvonnis. De helft van de patiënten stierf binnen de elf maanden na diagnose. Ook een combinatie van anti-CTLA-4 en anti-PD-1 – de antilichamen tegen de moleculen CTLA-4 en PD-1 – heeft het potentieel om meer dan de helft van deze huidkankerpatiënten te genezen.”

## Zelf meegemaakt

Allison weet waarover hij spreekt. “Mijn moeder stierf aan lymfoom toen ik elf was, ik verloor twee ooms, en later mijn broer en verschillende vrienden. Onlangs overwon ik zelf prostaat- en huidkanker. Mijn motivatie om kanker te genezen was dus altijd al groot, maar ik voelde dat ik eerst en vooral de basismechanismes moest begrijpen. Ik geloof dat ik mijn ontdekkingen nooit had gedaan als ik meteen de queeste naar een geneesmiddel was begonnen. Dat vertel ik ook aan mijn studenten: begin met basiswetenschap. Translationeel, vertalend onderzoek is natuurlijk belangrijk, maar als iedereen dat zou doen, dan is er op den duur niets meer om te vertalen.

Grote stappen voorwaarts zetten, iets te weten komen dat daarvoor niet geweten was, dat kan maar dankzij fundamenteel onderzoek. Daarom vind ik het ook zo bevredigend.”

## Was de vonk bij u ook puur wetenschappelijk, professor June?

**June:** “Zeker. Toen ik begin jaren tachtig de eerste beenmergtransplantaties meemaakte, viel me de belangrijke rol op van zogenaamde T-cellen. Die zijn cruciaal voor ons immuunsysteem omdat ze indringers herkennen en aanvallen. Via basisonderzoek wilde ik er alles over te weten komen.”

“

James P. Allison:

Immunologen zijn decennialang beschouwd als wat we in de VS *snake oil salesmen* noemen, mensen die beweren een magisch medicijn te hebben dat in werkelijkheid niets voorstelt.

“Ik ging me pas 100 procent toeleggen op behandelingen met T-cellen toen ik van nabij met kanker te maken kreeg. Het was 1996 en mijn vrouw Cindy, de moeder van mijn oudste drie kinderen, kreeg eierstokkanker. Ze was 41. Ik probeerde therapieën uit die toen veelbelovend leken bij muizen, maar helaas. Ze stierf vijf jaar later. Dat was bikkelhard, maar de inzichten waartoe ik toen kwam, hebben nadien veel patiënten geholpen. Vandaag werk ik nog altijd een dag per week op eierstokkanker, en zo zet ik iets vreselijk negatiefs om in iets positiefs. Ondertussen heb ik met mijn nieuwe vrouw nog twee kinderen, en ik heb vier kleinkinderen.”

## Seriemoordenaars

Het grote publiek besepte pas hoe cruciaal T-cellen zijn toen hiv om zich heen greep. Dat virus schakelt T-cellen uit, waardoor het hele immuunsysteem instort en patiënten bezwijken aan infecties. Maar June wist T-cellen genetisch resistent te maken aan hiv, zodat het virus ze niet meer uitschakelt. Bovendien kon hij de T-cellen herprogrammeren waardoor ze kankercellen herkennen en doden. “Concreet tappen we miljoenen T-cellen van de patiënt af, in het lab bouwen we er het aangepaste virus in en injecteren ze daarna opnieuw in de bloedstroom.”

## Met resultaat?

**June:** “Deze geherprogrammeerde CAR-T-cellen gedragen zich als seriemoordenaars – ze kunnen elk tot 100.000 kankercellen vernietigen – en zijn krachtiger dan chemotherapie en bestraling. Bovendien vinden we deze *serial killers* nog altijd terug bij de eerste patiënten, die we in 1997 behandelden. Het intrigerende is dat ons immuunsysteem een geheugen heeft. In tegenstelling tot andere behandelingen raakt de onze dan ook niet uitgewerkt, maar blijft ze in het lichaam als een soort vaccin. Keert de kanker terug, dan vallen de CAR-T-cellen die opnieuw aan. Het is een levend medicijn.”

## Is het al op de markt?

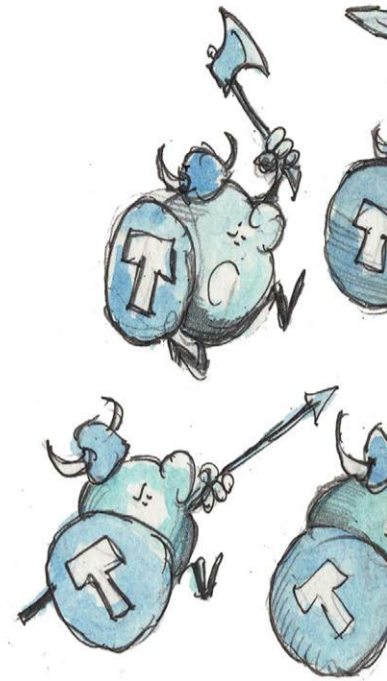
**June:** “We verwachten dat onze leukemiebehandeling nog dit jaar wordt goedgekeurd door de FDA (*Food and Drug Administration* – red.) en kort daarna door EMA (*het Europees Geneesmiddelenbureau* – red.). Dat zullen mijlpalen zijn. Samen met dit eredoctoraat – mijn eerste – maakt het van 2017 a *very big year*.”

## Verwacht u gelijkaardige doorbraken, professor Allison?

**Allison:** “In 2011 gaf de FDA groen licht voor mijn anti-CTLA-4-behandeling bij uitgezaaide huidkanker. Sindsdien volgden goedkeuringen voor anti-CTLA-4 of anti-PD-1 of een combinatie van de twee voor de behandeling van Hodgkin-lymfoom, long-, nier-, blaas-, nek- en hoofdkeelkanker. En daar zal het niet bij blijven.”

## Champagne

Een welverdiend eredoctoraat dus, dat beide heren zonder morren delen. “Carl en ik zijn geen concurrenten”, zegt Allison. “We werken zeer



## Wie is James P. Allison?

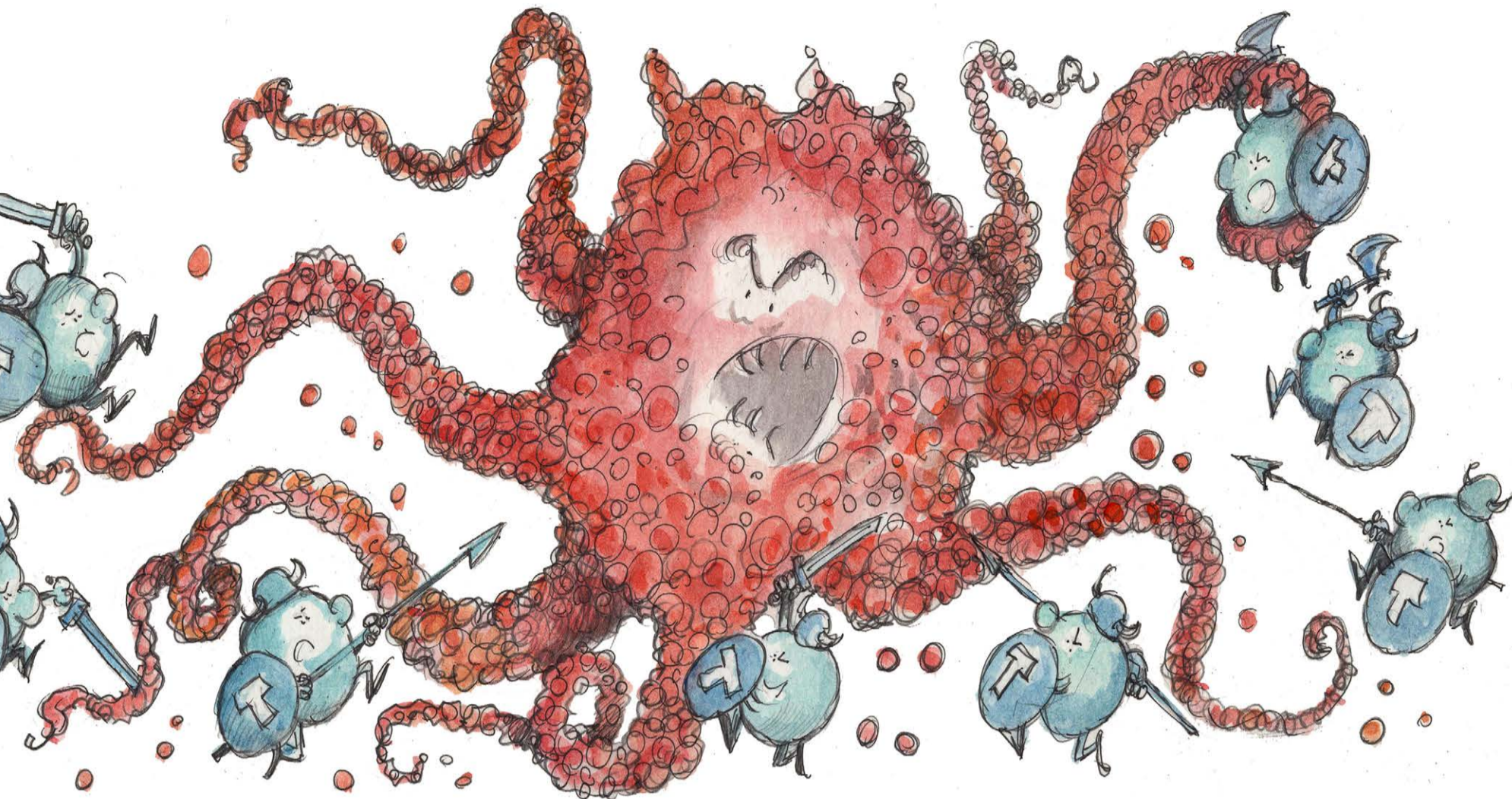
°1948 in Alice, Texas

\_ behaalt in 1973 zijn PhD in de biologische wetenschappen aan de universiteit van Texas en gaat aan de slag aan Berkeley en in New York

\_ is sinds 2012 professor in de immunologie in het MD Anderson Cancer Center van de universiteit van Texas

\_ ontdekt als eerste de *immune checkpoint blockade* als baanbrekende kankertherapie

\_ deelt in 2015 met Carl June de *Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize*, een hoog aangeschreven onderscheiding voor fysiologie of geneeskunde



complementair. Carl focust vooral op leukemie en ik op solide tumoren. Hij neemt T-cellen uit het lichaam, ik niet. Ik bedacht de *immune checkpoint therapy*, een manier om de signalen te manipuleren die T-cellen aansturen.”

#### Kunt u dat uitleggen aan een leek?

**Allison:** “Het komt erop neer dat mijn team in de jaren tachtig als eerste de T-cel-receptor identificeerde, het contactslot van de T-cel zeg maar. Later ontdekten we het gaspedaal: CD28, een molecule die het immuunsysteem kan activeren. De T-cellen gaan zich daardoor honderdduizenden keren delen en als soldaten de vijandelijke cellen aanvallen. Maar het immuunsysteem heeft ook een rem nodig, wil je vermijden dat het in overdrive gaat en je uiteindelijk de dood in jaagt. Die rem vonden we in 1995: de CTLA-4-molecule. Later volgde nog PD-1. Vandaag gebruiken we antilichamen die de afremacties van CTLA-4 en PD-1 tijdelijk blokkeren zodat de soldaten de kanker te lijf blijven gaan.”

#### Wat onderscheidt uw aanpak?

**Allison:** “T-cellen kunnen bijna oneindig veel verschillende moleculen herkennen en hebben daardoor altijd wel een goed wapen tegen zowat elke vorm van kanker. Andere therapieën zijn vaak gericht op één specifieke mutatie, en als de tumor die net niet heeft, ontsnapt hij. In de nabije toekomst zullen we evolueren naar een combinatie van behandelingen, maar immunotherapie zal er altijd een van zijn.”

#### U moet fier zijn.

**Allison:** “Het is gek, want immunologen zijn decennialang beschouwd als wat we in de VS *snake oil salesmen* noemen, mensen die beweren een magisch medicijn te hebben dat in werkelijkheid niets voorstelt. Een tekenende anekdote: in 2006 stond ik op de toonaangevende *Cold Spring Harbor Meeting* voor een publiek van traditionele oncologen, die niets moesten weten van immunotherapie. Maar na mijn lezing kreeg ik wellicht het grootste compliment uit mijn carrière: Nobelprijswinnaar James Watson zei dat ik hem bijna had doen geloven dat immunotherapie potentieel had. Bijna. Intussen is Watson bijgedraaid. Toen ik in 2011 op dezelfde meeting was en een mail kreeg met een goedkeuring van de FDA, ontkurkte hij de champagne.”

#### Rechtkrabbelen

Het klinkt dokter June al te bekend in de oren. “Het is pas de laatste zeven jaar dat we niet meer hoeven op te boksen tegen ongeloof en scepsis. Tot dan toe was ik net een bedelaar. Het heeft geen haar gescheeld of ik had mijn werk moeten staken bij gebrek aan fondsen. Wat een verschil met vandaag. Na de genezing van Emily kreeg ik telefoon van het *National Cancer Institute*. Dat had me nooit willen steunen, maar nu draaiden ze prompt de geldkraan open. Ik hoef nu minder tijd te steken in applicaties voor beurzen en ben meer in het lab. Dat geeft veel voldoening. Er zijn nu ook meer wetenschappers actief in ons veld, waardoor we sneller vooruitgaan.”

“

Carl H. June:  
Ons immuunsysteem  
heeft een geheugen.  
In tegenstelling  
tot andere  
behandelingen raakt  
de onze dan ook niet  
uitgewerkt. Het is een  
levend medicijn.

#### Wat hield u al die tijd gaande?

**June:** “De klinische resultaten vielen tegen, maar ik vond immunotherapie altijd al beloftevol. Mijn overtuiging had vaak meer weg van geloof dan van wetenschap. Ik ben sowieso een doorzetter. In mijn vrije tijd heb ik al verschillende ultramarathons gelopen (*loopwedstrijden langer dan de traditionele 42,195 km – red.*). Als wetenschapper moet je veel geduld oefenen, rechtkrabbelen na tegenslagen – die zijn er genoeg – en natuurlijk geluk hebben. Ik ben dankbaar dat die ingrediënten er allemaal waren in mijn carrière. Wetenschap is ook heerlijk internationaal. In mijn lab werkten doctorandi uit heel de wereld. Peter Vandenberghe (*diensthofid*

*hematologie in UZ Leuven – red.*) was een van de eersten. Ik ben blij dat ik hem en zijn vrouw binnenkort terugzie.”

#### Kent u Leuven ook goed, professor Allison?

**Allison:** “Ik was er al een paar keer, ook als toerist. Ik had deze keer wat langer willen blijven, maar het werk laat het niet toe. Er is ook alsmaar minder tijd voor mijn grote passie: muziek. Ik zing en speel mondharmonica in *The Checkpoints*, een bluesband van immunologen en oncologen. Dit jaar mocht ik zelfs meespelen met countrylegende Willie Nelson, voor 70.000 man. Ik kan je zeggen dat ik behoorlijk zenuwachtig was. Maar ik beleefde mijn grote droom, want Nelson is al sinds mijn studententijd een idool.”

#### Hebt u nog professionele dromen?

**Allison:** “Een goede behandeling voor prostaatkanker vinden. Er loopt nu een grote studie, geleid door mijn vrouw (*Padmanee Sharma, oncoloog aan dezelfde universiteit – red.*) en ik ben hoopvol dat we met een combinatie van anti-CTLA-4 en anti-PD-1 resultaten zullen boeken.”

#### Raakt kanker ooit de wereld uit?

**Allison:** “Toch minstens gedeeltelijk. Prostaatkanker en pancreaskanker zijn moeilijker te verslaan omdat ze weinig gemuteerde moleculen aanbieden aan het immuunsysteem, waardoor onze behandelingen er voorlopig weinig vat op hebben. Maar veel andere types – met meer mutaties, zoals huid-, blaas-, nier- en longkanker, zullen de komende jaren verdwijnen.”

**June:** “Ik heb er alle vertrouwen in, maar ik moet ook waarschuwen. We weten niet precies hoe lang de ontwikkeling van bruikbare medicijnen zal duren. Bovendien is mijn CAR-T-celtherapie tot op vandaag patiëntspecifiek, wat ze lastig en duur maakt. We werken nu hard om, zoals bij bloedtransfusies, een soort universele donor te vinden. De farma volgt gelukkig. Dit is een nieuwe, bloeiende industrie.”

**Allison:** “Ik wil er absoluut blijven aan bijdragen. Ons werk is te opwindend om zelfs maar te denken aan pensioen.”

Promotoren van het eredoctoraat zijn de professoren Peter Vandenberghe en Peter Carmeliet.



## Wie is Carl H. June?

\*1953 in Denver, Colorado

\_ studeert in 1975 af als bioloog aan de *United States Naval Academy* en behaalt in 1979 zijn graad van M.D. aan het *Baylor College of Medicine* in Houston

\_ is sinds 1996 *Richard W. Vague Professor in Immunotherapy* aan de universiteit van Pennsylvania

\_ wordt wereldberoemd wanneer hij er als eerste in slaagt om genetisch gemodificeerde T-cellen succesvol in te zetten tegen kanker

\_ *Science* roept zijn inzichten, samen met die van James P. Allison, uit tot de belangrijkste wetenschappelijke doorbraak van 2013