

Remming van het immuunsysteem door tumoren in het hoofd-halsgebied

Tumoren in het hoofd-halsgebied beschikken over verschillende mechanismen waarmee een adequate immunrespons tegen tumorcellen wordt tegengewerkt. Zo trachten tumorcellen de presentatie van tumorantigenen aan de cellen van het immuunsysteem zoveel mogelijk te onderdrukken. Daarnaast beïnvloeden tumoren oppervlaktestructuren in het epitheel van de efferente bloedvaten, waardoor de aanvoer van immuuncellen wordt belemmerd. Ook worden eiwitten uitgescheiden die immuuncellen kunnen inactiveren. Deze immuunsuppressieve activiteiten van de tumor zorgen voor een verslechtering van de levensverwachting. Om de immunrespons tegen tumorcellen te bevorderen zijn nieuwe behandelmethoden in ontwikkeling.

Baas JDM, Brand HS. Remming van het immuunsysteem door tumoren in het hoofd-halsgebied

Ned Tijdschr Tandheelkd 2013; 120: 143-146

doi: 10.5177/ntvt.2013.03.12212

Inleiding

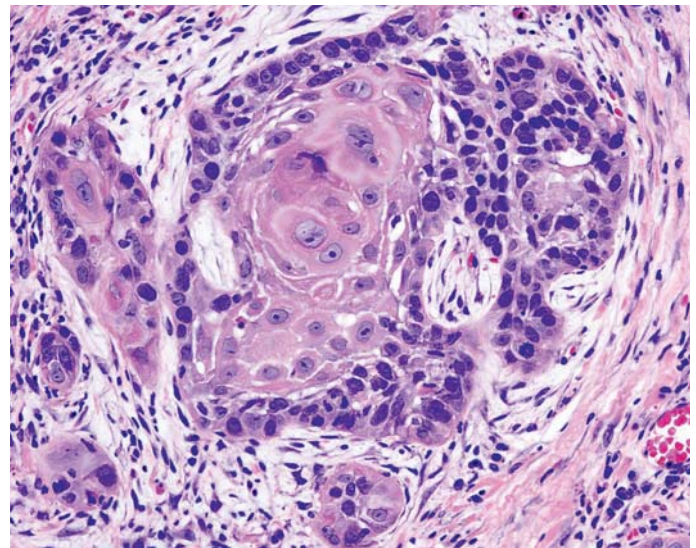
Een belangrijke functie van de cellulaire immuniteit is de bewaking van het lichaam tegen de groei van tumoren. Al in 1909 nam Paul Ehrlich waar dat bij muizen ingebrachte tumorcellen immuniteit tegen tumoren kon bewerkstelligen. Hij veronderstelde dat het immuunsysteem de tumorcellen als lichaamsvreemd kon herkennen en dat het lichaam daartegen een afweerreactie kon ontwikkelen. Uit recent onderzoek bleek echter dat sommige tumoren in staat zijn deze immunreactie af te remmen en/of het immuunsysteem te inactiveren. In deze bijdrage zal een overzicht van deze interacties worden gegeven, in het bijzonder die tussen orale plaveiselcelcarcinomen en het immuunsysteem (afb. 1 en 2).

Specifieke immuniteit tegen tumorcellen

In tumorcellen worden afwijkende eiwitten gevormd. Deze tumoreiwitten worden in stukjes van 8-16 aminozuren geknipt. De aldus ontstane peptiden worden in de groeven van klasse I-moleculen van humaan leukocytenantigenen geplaatst (afb. 3). Alle menselijke lichaamscellen, behalve de erythrocyten, hebben deze antigenen aan hun oppervlak. Zij spelen een belangrijke rol bij het regelen van de afweer tegen virussen en bacteriën. De humaan leukocytenantigenen worden onderverdeeld in klasse I- en klasse II-moleculen. De klasse I-moleculen komen voor op alle kernhoudende cellen, terwijl de klasse II-moleculen in een beperkt aantal weefsels voorkomen. Klasse I-moleculen transporteren de in tumorcellen geproduceerde peptiden naar het oppervlak van de tumorcellen, waar de peptiden worden herkend door receptoren die zich bevinden op langskomende cytotoxische T-lymfocyten. Cytotoxische T-



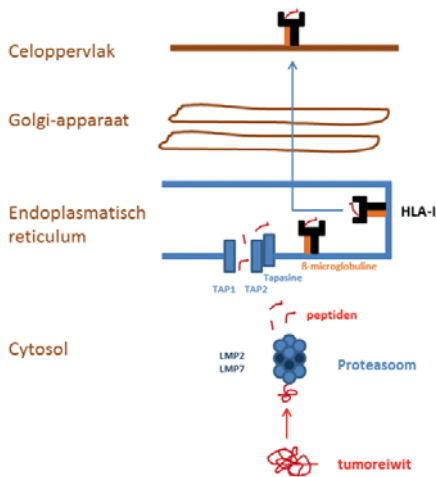
Afb. 1. Een oraal plaveiselcelcarcinoom.



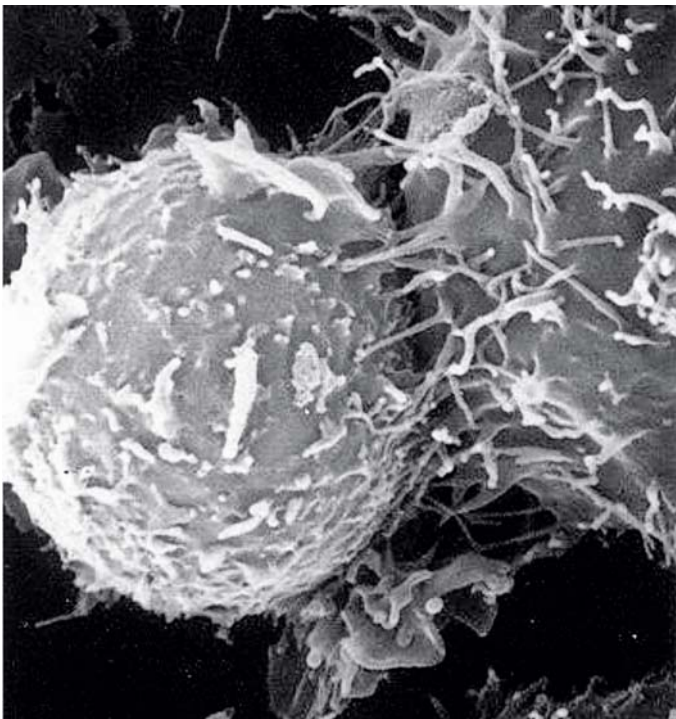
Afb. 2. Microscopische opname van een plaveiselcelcarcinoom.

lymfocyten zorgen ervoor dat virusgeïnfecteerde cellen en tumorcellen door direct cel-celcontact worden vernietigd. Na binding van de peptiden aan de receptoren van de T-lymfocyten komen op het oppervlak van zowel de cytotoxische T-lymfocyten als op de tumorcellen co-stimulatoire moleculen tot uiting. Vervolgens maken de cytotoxische T-lymfocyten poriën in de tumorcel, waardoor enzymen worden afgegeven die de tumorcel aanzetten tot celdood (apoptose) (afb. 4). Cytotoxische T-lymfocyten zijn van groot belang tegen tumoren: 1 cytotoxische T-lymfocyt kan in proefdieren wel 1.000 tumorcellen opruimen (Osanto et al, 2008; Delves et al, 2011).

Zodra tumorcellen zijn afgestorven, worden zij opgevoerd door fagocyterende cellen. Deze fagocyterende cellen kunnen met hulp van klasse II-moleculen tumorantigenen presenteren aan T-helper-lymfocyten. Deze T-helper-lymfocyten spelen een belangrijke coördinerende rol tussen de



Afb. 3. Presentatie van tumorantigenen door het systeem van humaan leukocytenantigenen (HLA).



Afb. 4. Een cytotoxische T-cel (links) doodt een tumorcel.

verschillende onderdelen van het immuunsysteem. Na activatie gaan de T-helper-lymfocyten cytokinen produceren, zoals interleukine-2 en interferon. Deze cytokinen bevorderen de cytotoxische T-lymfocytreactie, leiden tot vorming van specifieke antilichamen door B-lymfocyten en activeren 'naturalkiller'(NK)-cellen. Deze cellen missen de specifieke receptoren tegen tumorcellen die cytotoxische T-lymfocyten wel bezitten, maar zijn toch in staat om een breed scala aan tumorcellen te doden (Osanto et al, 2008; Delves et al, 2011).

Remming van klasse I-moleculen

Voor het overleven van tumorcellen moeten ze herkenning door het immuunsysteem weten te voorkomen. Orale plaveiselcelcarcinomen blijken hiertoe verschillende remmende effecten op klasse I-moleculen te bezitten. Zo is gevonden dat in 25 onderzochte hoofd-halstumoren

diverse essentiële onderdelen, noodzakelijk voor een correcte werking van klasse I-moleculen, verschilden. LMP2 was bij 16% van de tumoren afwezig en bij 72% minder actief, LMP7 ontbrak bij 16% en was bij 44% minder actief, TAP1 ontbrak bij 28% en was bij 24% minder actief en TAP2 was verloren gegaan bij 32% en minder actief bij 56%. Als gevolg hiervan waren klasse I-moleculen bij 12% van de hoofd-halstumoren afwezig en verminderd actief bij 36%. Bij het vervolgen van 19 van de 25 patiënten bleek dat de patiënten bij wie de klasse I-moleculen verloren waren gegaan of verminderd actief waren, een kortere overlevingsduur hadden (Meissner et al, 2005). In een soortgelijk onderzoek van 43 primaire orale plaveiselcelcarcinomen is gevonden dat klasse I-moleculen bij 31-55% verminderd actief of afwezig waren (Tang et al, 2009). Verder is gevonden dat tapasine, een eiwit dat eveneens noodzakelijk is voor een correcte werking van de klasse I-moleculen, in 30 van 67 orale plaveiselcelcarcinomen afwezig was en dat de afwezigheid van tapasine eveneens duidde op een kortere levensduur.

Rekruteren van immuuncellen

Voor een effectieve immunerespons tegen tumoren is het ook belangrijk dat het transport van lymfocyten vanuit de bloedcirculatie naar het tumorweefsel goed is. Om cytotoxische T-lymfocyten te kunnen rekruteren is daarom tijdens een normale immunerespons op het epitheel van bloedvaten E-selectine actief, een molecuul dat in staat is de cytotoxische T-lymfocyten aan zich te binden. In orale plaveiselcelcarcinomen is E-selectine echter op de epitheelcellen van de bloedvatwanden verminderd actief (Clark et al, 2008). De cytotoxische T-lymfocyten die in het tumorinfiltraat worden aangetroffen, hebben dan ook vooral geen moleculen die zich aan E-selectine binden.

Zoals eerder beschreven spelen cytotoxische T-cellen en T-helper-lymfocyten een belangrijke rol bij het opruimen van tumorcellen. De werking van deze cellen wordt onder andere beïnvloed door regulerende T-lymfocyten. Een deel van de T-lymfocyten die in orale plaveiselcelcarcinomen infiltreren, blijkt echter regulerende T-lymfocyten te zijn die het immuunsysteem sterk onderdrukken. Door de uitscheiding van de cytokinen TGF- β en/of IL-10 remmen zij de cytotoxische T-cellen en de T-helper-cellen in hun tumoropruimende werking (Strauss et al, 2007).

Dendritische cellen

Dendritische cellen zijn belangrijke cellen van het immuunsysteem. Zij worden vooral aangetroffen op plaatsen waar pathogenen het lichaam kunnen binnendringen, zoals de huid en de slijmvliezen. Ze zijn de meest krachtige van alle cellen die pathogenen kunnen opnemen om vervolgens hun antigenen aan de buitenkant van hun celmembraan te presenteren. Dendritische cellen kunnen in contact komen met de antigenen van een tumor door fagocytose van (necrotische) tumorcellen. Deze antigenen worden verwerkt door de klasse II-moleculen van de dendritische cellen, waarna de dendritische cellen naar de

drainerende lymfeklier migreren. In deze lymfeklier matureren de dendritische cellen en rekruteren cytotoxische T-cellen en T-helper-cellen. De antigenen van de tumor worden aan de cytotoxische T-lymfocyten gepresenteerd die hierdoor worden geactiveerd om tumorcellen op te ruimen (Banchereau et al, 2000). Het in een tumor geproduceerde cytokine TGF- β zorgt er echter voor dat dendritische cellen worden geïmmobiliseerd en niet meer naar de lymfeklier migreren (Weber et al, 2005). Daarnaast kan het geproduceerde cytokine IL-10 er voor zorgen dat dendritische cellen inactief blijven (Banchereau et al, 2000).

Celdodende cellen

Een ander celtype dat belangrijk is bij het opruimen van tumorcellen zijn naturalkillercellen (Penack et al, 2005). Deze celdodende cellen kunnen na activatie tumorcellen bestrijden door de afgifte van perforine en granzyme. Perforine maakt de membraan van een tumorcel permeabel, waarna de cytolytische granzymen de tumorcel tot apoptose dwingen. Bij patiënten met een plaveiselcelcarcinoom was de receptor voor immunoglobulinen CD16 op de naturalkillercellen verminderd aanwezig en dit leidde tot disfunctie van deze cellen. Het door de tumor geproduceerde cytokine TGF- β 1 zou verantwoordelijk zijn voor deze afname van het aantal CD16-receptoren. Na curatieve tumorresectie herstelde dit aantal CD16-receptoren op de naturalkillercellen weer grotendeels (Watanabe et al, 2010).

Bevordering van de immuunrespons

Aangezien plaveiselcelcarcinomen een immuunrespons trachten te voorkomen door een adequate presentatie van de antigenen van de tumor door klasse I-moleculen te verhinderen, is bevordering van dit proces een belangrijk aspect van het huidige kankeronderzoek. Op verschillende wijzen wordt getracht de presentatie van tumorantigenen te bevorderen om een betere cytotoxische respons tegen tumorcellen op te wekken.

Toediening van het eiwit interferon- γ verhoogt de expressie van TAP1 en tapasine in tumorcellen, waardoor de presentatie van tumorantigenen in klasse I-moleculen zou toenemen. Bij hoge concentraties interferon- γ vond apoptose van tumorcellen plaats (Wei et al, 2011). Een andere methode om presentatie van klasse I-moleculen te bevorderen, is transfectie. Hierbij wordt met behulp van een virus intact DNA van moleculen die betrokken zijn bij de presentatie van antigenen in de tumorcel gebracht. Transfectie met DNA van het gen van TAP1 bleek het meest effectief om voldoende presentatie van antigenen in de cellen van een plaveiselcelcarcinoom te verkrijgen (López-Albaitero et al, 2006).

Een immuunrespons tegen plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied kan ook worden bevorderd door toediening van imiquimod. Dit medicament induceert E-selectine op de wand van de bloedvaten in de tumor en dat resulteert in een toename van het aantal cytotoxische T-cellen in de tumor, met regressie van de tumor als gevolg (Clark et al, 2008).

IRX-2 is een mengsel van cytokinen dat is geïsoleerd uit mononucleaire cellen van gezonde mensen. Toediening van IRX-2 zorgde bij patiënten met plaveiselcelcarcinomen in het hoofd-halsgebied voor regressie van de tumor, een verbeterde overleving en een vertraagde terugkeer van de tumor. Behandeling met IRX-2 van cytotoxische T-cellen buiten het lichaam bleek deze cellen bij terugplaatsing in het lichaam te beschermen tegen de remmende invloed van de plaveiselcelcarcinomen (Czystowska et al, 2009). Verder resulteerde incubatie met IRX-2 in een verhoogde antitumoractiviteit van de celdodende naturalkillercellen (Schilling et al, 2012).

Behandeling met het cytokine IL-15 bleek de antigeenpresentatie van dendritische cellen aan cytotoxische T-cellen te herstellen (Tourkova et al, 2005). Ook bevorderde behandeling met dit cytokine de expressie van receptoren op de celdodende naturalkillercellen (Szczepanski et al, 2010).

Een veelbelovende immuuntherapie tegen tumoren in het algemeen is vaccinatie met *ex vivo* gekweekte dendritische cellen (Whiteside, 2007; Nicolette et al, 2007). Hierbij worden monocytten uit het bloed van de patiënt geïsoleerd, buiten het lichaam gekweekt en vervolgens weer teruggeplaatst in het lichaam. Hierbij is belangrijk dat 'rijpe' dendritische cellen worden geproduceerd die een adequate antitumorwerking kunnen genereren. Therapie met dendritische cellen wordt over het algemeen goed verdragen. Deze behandeling is niet toxisch en kent slechts geringe bijwerkingen, zoals koorts, tijdelijke vermoeidheid en een lokale reactie op de plaats van de injectie (Nicolette et al, 2007).

Literatuur

- * Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
- * Clark RA, Huang SJ, Murphy GF, et al. Human squamous cell carcinomas evade the immune response by down-regulation of vascular E-selectin and recruitment of regulatory T cells. *J Exp Med* 2008; 205: 2221-2234.
- * Czystowska M, Han J, Szczepanski MJ, et al. IRX-2, a novel immunotherapeutic, protects human T cells from tumor-induced cell death. *Cell Death Differ* 2009; 16: 708-718.
- * Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Essential immunology*. Malden: Blackwell, 2011.
- * Jiang Q, Pan HY, Ye DX, Zhang P, Zhong LP, Zhang ZY. Downregulation of tapasin expression in primary human oral squamous cell carcinoma: association with clinical outcome. *Tumour Biol* 2010; 31: 451-459.
- * López-Albaitero A, Nayak JV, Ogino T, et al. Role of antigen-processing machinery in the in vitro resistance of squamous cell carcinoma of the head and neck cells to recognition by CTL. *J Immunol* 2006; 176: 3402-3409.
- * Meissner M, Reichelt TE, Kunkel M, et al. Defects in the human leukocyte antigen class I antigen processing machinery in head and neck squamous cell carcinoma: association with clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2552-2560.
- * Nicolette CA, Healey D, Tcherepanova I, et al. Dendritic cells for active immunotherapy: optimizing design and manufacture in order to

develop commercially and clinically viable products. *Vaccine* 2007; 25 (Suppl. 2): B47-B60.

- * *Osanto S, Stoter G, Kruit WHJ, Melief CJM.* Immuuntherapie van kanker. In: Velde CJH van de, Krieken JHJM van, Mulder PHM de, Vermorken JB (red.). *Oncologie*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2008
- * *Penack O, Gentilini C, Fischer L, et al.* CD56dimCD16neg cells are responsible for natural cytotoxicity against tumor targets. *Leukemia* 2005; 19: 835-840.
- * *Schilling B, Halstead ES, Schuler P, Harasymczuk M, Egan JE, Whiteside TL.* IRX-2, a novel immunotherapeutic, enhances and protects NK-cell functions in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012. Epub ahead of print.
- * *Strauss L, Bergmann C, Szczepanski M, Gooding W, Johnson JT, Whiteside TL.* A unique subset of CD4+CD25highFoxp3+ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4345-4354.
- * *Szczepanski MJ, Szajnik M, Welsh A, et al.* Interleukin-15 enhances natural killer cell cytotoxicity in patients with acute myeloid leukemia by upregulating the activating NK cell receptors. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 73-79.
- * *Tang Q, Zhang J, Qi B, Shen C, Xie W.* Downregulation of HLA class I molecules in primary oral squamous cell carcinomas and cell lines. *Arch Med Res* 2009; 40: 256-263.
- * *Tourkova IL, Shurin GV, Chatta GS, et al.* Restoration by IL-15 of MHC class I antigen-processing machinery in human dendritic cells inhibited by tumor-derived gangliosides. *J Immunol* 2005; 175: 3045-3052.
- * *Watanabe M, Kono K, Kawaguchi Y, et al.* NK cell dysfunction with down-regulated CD16 and up-regulated CD56 molecules in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2010; 23: 675-681.
- * *Weber F, Byrne SN, Le S, et al.* Transforming growth factor-beta1 immobilises dendritic cells within skin tumours and facilitates tumour escape from the immune system. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 898-906.
- * *Wei H, Hongya P, Linlin J, et al.* IFN- γ enhances the anti-tumour immune response of dendritic cells against oral squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol* 2011; 56: 891-898.
- * *Whiteside TL.* Anti-tumor vaccines in head and neck cancer: targeting immune responses to the tumor. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7: 633-642.

Summary

Hindering the immune system by tumours in the head and neck area

Head and neck tumours possess several mechanisms to hinder an appropriate immune response against the tumour cell. In the first place, the tumour cells attempt to suppress the presentation of tumour-associated antigens to the cells of the immune system. Tumours also have a negative effect on the surface structures of the efferent blood vessel epithelium, thereby inhibiting the recruitment of immune cells. In addition, proteins are secreted capable of inactivating immune cells. These immunosuppressive activities of the tumour result in a deterioration of life expectancy. Several experimental methods to improve the immune response of the patient against tumour cells are currently being explored.

Bron

J.D.M. Baas¹, H.S. Brand²

Uit 'de afdeling Algemene en Specialistische Tandheelkunde en ²de afdeling Conserverende en Preventieve Tandheelkunde van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA)/VU Medisch Centrum

Datum van acceptatie: 10 juli 2012

Adres: dr. H.S. Brand, ACTA, Gustav Mahlerlaan 3004, 1081 LA Amsterdam
hbrand@acta.nl