

De apen in diergaarde Blijdorp in Rotterdam dragen onbewust bij aan het kankeronderzoek, met hun poep.



Ook in Burger's Zoo in Arnhem wordt apenpoep verzameld, om er (onschuldige) virussen uit te winnen.



■ *Geneeskunde Virotherapie*

# Kanker verslaan met virussen

Een virus kan een mens doodziek maken, leerde corona nog eens, maar het kan ook bijdragen aan genezing. Deze **virotherapie** beleeft een opmars. Het Erasmus MC probeert kanker te bestrijden met virussen gewonnen uit de poep van apen.

Door **Ellen de Visser** Foto's **Henk Wildschut**



**Casper van Eijck, specialist alvleesklierkanker, is de drijvende kracht achter het Rotterdamse onderzoek naar virotherapie.**



**P**atiënt 15 heet ze in het Amerikaanse vakblad. Achter dat anonieme cijfer gaat het fascinerende verhaal schuil van een 40-jarige Nederlandse kankerpatiënt die als eerste in Nederland een geavanceerde behandeling kreeg, bijna overleed, voor de dood werd weggesleept en tegen alle statistieken in na acht jaar nog leeft. Uitbehandeld was ze: het glioblastoom, de agressieve hersentumor waarvan eerder een deel was weggehaald, was teruggekeerd en had als een inktvis met tentakels haar hele brein geïnfiltrerd.

Er was nog één optie: in het Rotterdamse Erasmus MC kon ze meedoen aan een experimentele behandeling. In haar schedel werden gaatjes geboord, ruim 40 uur lang lag ze aan pompen die via slangetjes miljarden virusdeeltjes naar binnen lieten stromen: onschuldige verkoudheidsvirussen met een soort motortje aan boord, geproduceerd in het Amerikaanse Houston. Die moesten de kankercellen in haar hoofd binnendringen en haar immuunsysteem aansporen tot vernietiging.

Na een maand begon haar brein te zwellen. Vocht in de hersenen, vermoedden de artsen, de behandeling had kennelijk gefaald. Ze gaven haar dexamethason, een sterke immuunonderdrukker. Ze werd opgenomen in een verpleeghuis waar het zo bergafwaarts ging dat de artsen besloten om met alle medicatie te stoppen en haar te laten overlijden. En toen knapte ze op. De zwelling in haar hoofd bleek te zijn veroorzaakt door een hef-

tige reactie van het immuunsysteem en de medicatie had dus precies het verkeerde gedaan: de immuuncellen waren tegengehouden bij het vernietigen van de tumor. Nadat met de immuunonderdrukkers was gestopt, konden de immuuncellen alsnog aan de slag.

Onderzoeksleider Clemens Dirven, hoogleraar en neurochirurg in het Erasmus MC, herinnert zich zijn ongeloof toen de scan uitwees dat de tumor was gekrompen. De jaren erna dook soms een nieuw plekje op in haar hoofd, maar dat verdween altijd weer. 'Ik schoot bijna vol', zegt Martine Lamfers, hoofd van het laboratorium neurochirurgie, die aanwezig was bij een van de laatste controleafspraken. 'We zaten met z'n allen naar het scherm te staren en het beeld was helemaal schoon.' In de studie, die een half jaar geleden werd gepubliceerd in *Clinical Cancer Research*, vullen de scans van patiënt 15 een halve pagina.

Een virus kan een mens doodziek maken, maar ook voor genezing zorgen: het is na twee jaar corona een aparte boodschap. Virussen hebben de eigenschap dat ze cellen binnendringen, zich daar vermenigvuldigen en de cellen vernietigen - hoeveel kwaad dat kan doen, was zichtbaar op de overvolle ic's. Maar wat nou als die gekidnapte cellen zelf kwaadaardig zijn en vernietiging juist zeer welkom is? Dan kan een virus van schadelijke indringer veranderen in potentiële weldoener.

Dirven en Lamfers zijn al twintig jaar gefascineerd door oncolytische virussen, virussen die kankercellen uitschakelen, maar lange tijd werden ze door collega's



**Ik schoot bijna vol. We zaten met z'n allen naar het scherm te staren en het beeld was helemaal schoon**



**Ik verwacht dat het gebruik van virussen een belangrijke toevoeging gaat worden aan het arsenaal kankertherapieën**

voor excentriek versleten, zeggen ze. Die kritiek begint langzaam te verstommen. De resultaten van hun onderzoek, met patiënt 15 als boegbeeld, staan symbool voor de doorbraak van de virotherapie, een onderzoeksveld dat wereldwijd duizenden kankeronderzoekers bezighoudt.

Er is al een eerste virusgeneesmiddel op de markt, tegen een uitgezaaid melanoom. Japan heeft onlangs besloten tot versnelde toelating van een tweede virusmedicijn, tegen glioblastoom, nadat in *Nature Medicine* beloftevolle resultaten waren gepubliceerd. Onlangs werden op een medisch congres in Parijs opnieuw positieve resultaten bekendgemaakt van virotherapie bij patiënten met uiteenlopende vormen van kanker.

In Rotterdam is in de apotheek van het ziekenhuis een lab gebouwd waar binnenkort onder strenge controle virussen kunnen worden gekweekt voor onderzoek bij patiënten. Drijvende kracht is Casper van Eijck, hoogleraar, chirurg, specialist op het gebied van alvleesklierkanker. Zeven jaar geleden behandelde hij een varkensboer en een dierenarts met uitgezaaide alvleesklierkanker die, tegen alle verwachtingen in, bleven leven. Ze bekenden dat ze zichzelf inspotten met een vaccin tegen het vogelpestvirus. Dat pluimveevirus, hadden ze gelezen, wordt in het Midden-Oosten ingezet tegen kanker en door hun werk konden ze makkelijk aan het vaccin komen (waarin een verzwakte vorm van het virus zit).

Het liet Van Eijck niet meer los. Hij stapte naar Ron Fouchier, hoogleraar virologie in het Erasmus MC, die niet opkeek van het verhaal over die twee bijzondere patiënten. 'Ik verwacht', zegt Fouchier aan de telefoon, 'dat het gebruik van virussen een belangrijke toevoeging gaat worden aan het arsenaal kankertherapieën.'

Van Eijck trekt op met de onderzoekers van de afdeling neurochirurgie, waar ze net als hij in de achterhoede van de kankerbestrijding zijn beland. De overlevingskansen van kankerpatiënten mogen dan de afgelopen decennia flink zijn gestegen, voor patiënten met glioblastoom (800 per jaar) en alvleesklierkanker (2.900 per jaar) heeft de medische vooruitgang nauwelijks iets opgeleverd. Hun prognose is nog altijd beroerd.

Daarom hebben vier academische ziekenhuizen nu samen een consortium opgericht, waar tientallen wetenschappers onderzoek doen naar virotherapie. Ze worden grotendeels gefinancierd met geld van de zeer succesvolle stichting Support Casper, zeven jaar geleden opgericht door nabestaanden van patiënten met alvleesklierkanker. Van achter het driedubbele glas laat Van Eijck trots het nieuwe lab zien, op de derde etage van zijn ziekenhuis: cleanrooms, microscopen, viruskasten, een sluis. Binnenkort liggen daar in de vriezer ampullen met miljarden virusdeeltjes, vertelt Fouchier, waarmee naar verwachting volgend jaar vijftien kankerpatiënten experimenteel worden behandeld.

**Dat virussen kunnen worden ingezet tegen kanker is al een eeuw duidelijk.** Tientallen oude publicaties in vakbladen getuigen van kankerpatiënten die (vaak tijdelijk) opknaptten nadat ze een infectie hadden opgelopen met bijvoorbeeld het griep- of het mazelenvirus.

Zeventig jaar geleden kwamen de eerste onderzoeken op gang, waarbij kankerpatiënten vaak lukraak virussen ingespoten kregen. Maar de resultaten vielen tegen, de belangstelling voor het onderzoeksveld verslaptte.

Dat veranderde pas toen wetenschappers erin slaagden om virussen zo om te bouwen dat ze gezonde cellen met rust laten en alleen kankercellen binnendringen. En ze een belangrijke ontdekking deden over de rol van het immuunsysteem. 'We dachten aanvankelijk dat de virussen als een soort Pac-Man de kankercellen weghapten', zegt neurochirurg Dirven over de moeizame begintijd van zijn virusonderzoek. De gedachte was dat het afweersysteem van patiënten tijdens die opruiklus in toom moest worden gehouden om ervoor te zorgen dat de virussen lang hun gang konden gaan en niet als vreemde indringers zouden worden afgevoerd.

Die theorie bleek niet te kloppen. Integendeel, legt viroloog Fouchier uit.

Als de kankercel openbarst, wordt zichtbaar wat eerder onzichtbaar was: abnormale eiwitten die door kankercellen worden geproduceerd liggen opeens aan de oppervlakte en die functioneren als wapperende vlaggen voor het immuunsysteem. Afweercellen spoeden zich naar de plek van de tumor en ruimen daar niet alleen de opengebarsten rommel op, maar ook naburige kankercellen die niet zijn geïnfecteerd. Die ontdekking gaf virotherapie een beslissende zet: het immuunsysteem moet dus niet worden tegenge-





➔ werkt, zoals lange tijd was gedacht, nee de rem moet er juist af worden gehaald. Sinds een paar jaar zijn er medicijnen die dat uitstekend kunnen: checkpointremmers heten ze, vier jaar geleden kregen twee immunologen voor die ontdekking de Nobelprijs.

## Het lijkt erop dat met die

aanpak (virus geven en daarna immuunsysteem opjatten) eindelijk ook de meest ongrijpbare kankercellen kunnen worden bereikt. Wie onder de microscoop kijkt naar tumorweefsel van patiënten met alvleesklierkanker en glioblastoom, ziet dat er nauwelijks immuuncellen in zitten. Het zijn, in wetenschappelijk jargon, koude tumoren: om uiteenlopende redenen weten de immuuncellen de weg naar die kankercellen niet te vinden. Virussen, concluderen wetenschappers in een groeiend aantal publicaties, kunnen koude tumoren opwarmen. Door vlaggetjes op het dak van de kankercellen te zetten en zo het immuunsysteem de weg te wijzen.

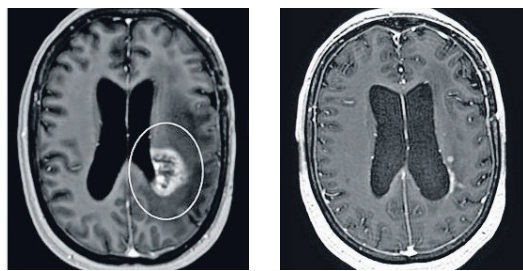
In diergaarde Blijdorp doetzelt gorilla Bokito vlak voor de lunch nog even weg terwijl hoogleraar Rob Hoeben, de ogen gericht op de imposante mensaap, uitlegt hoe het dier heeft bijgedragen aan het kankeronderzoek. En dat zonder noemenswaardige inspanning. Apenpoep, daar draait het om: Hoeben kwam een paar jaar geleden zelf naar de Rotterdamse dierentuin om daar ontlasting op te halen van Bokito en zijn familie, waarna hij ook nog langs Burger's Zoo, Apenheul en Beekse Bergen toog. Met de verse drollen van gorilla's, chimpansee's, orang-oetans en bonobo's keerde hij terug naar zijn lab in het Leidse LUMC, waar hij hoofd is van de sectie virus- en stamcelbiologie.

Daar isoleerde hij met zijn collega's uit de poep van de mensapen 42 verkoudheidsvirussen. Mogelijk zijn die onschuldige diervirussen doeltreffender bij de bestrijding van kankercellen, legt hij uit. Dat zijn immers virussen die ons lichaam nog niet kent, waardoor we er nog geen antistoffen tegen hebben gemaakt. Grote kans dat ze daardoor langer hun gang kunnen gaan. Zes van de apenvirussen bleken in het lab inderdaad effectief tegen kankercellen, zo blijkt uit de studie die een half jaar geleden verscheen in vakblad *Human Gene Therapy*. Topkandidaat was een verkoudheidsvirus van een (anonieme) gorilla, die de onderzoeksgroep heeft omgedoopt tot 007.

**In Rotterdam denkt ook viroloog Fouchier dat (onschuldige) virussen** van dieren zeer effectief kunnen zijn tegen kankercellen. Het Erasmus MC heeft zijn zinnen gezet op het Newcastle-diseasevirus, veroorzaker van de pseudovogelpest bij pluimvee. Inderdaad, het virus waarmee de varkensboer en de dierenarts zichzelf ooit vaccineerden. Na jaren van onderzoek ligt dat virus nu in het lab klaar voor een experimentele behandeling bij patiënten met alvleesklierkanker.



**Het nieuwe lab in het Erasmus MC. Binnenkort liggen daar in de vriezer ampullen met miljarden virusdeeltjes.**



**Hersenscans van patiënt 15. Links de tumor, voor behandeling, rechts na behandeling. Geplaatst met toestemming van de patiënt.**

“**Critici zeggen dat sprake is van een selectie-effect. Daar moeten we oog voor hebben**”

“**Door virussen in een eigen lab te hebben, hopen we een toekomstig medicijn betaalbaar te houden**”

Er is alleen wel een hinderpaal. In de klinische studies doet zich steeds hetzelfde patroon voor: bij de meeste kankerpatiënten die met een virus zijn behandeld is de overleving nauwelijks hoger dan die van een controlegroep, maar er zijn steeds een paar patiënten die het opmerkelijk goed doen en soms, hoewel uitbehandeld, nog jaren leven. In de Rotterdamse studie naar het agressieve glioblastoom hadden twee van de negentien uitzonderlijk veel baat bij de virusaanpak, van wie patiënt 15 dus nog altijd in leven is. Dat verklaart het enthousiasme onder wetenschappers, maar de gemiddelde patiënt lijkt er nog weinig baat bij te hebben.

‘Critici zeggen dat sprake is van een selectie-effect’, zegt hoogleraar Dirven. ‘We doen weliswaar onderzoek bij uitbehandelde patiënten, maar natuurlijk zoeken we de beste kandidaten. Voor die kritiek moeten we oog hebben.’ Maar, benadrukt hij, een andere verklaring ligt misschien meer voor de hand: als iedere tumor en ieder afweersysteem anders is, dan is het goed mogelijk dat niet alle kankerpatiënten van hetzelfde virus profiteren.

De kweekbakjes in Leiden en Rotterdam maken duidelijk dat die theorie weleens kan kloppen. In Leiden, waar de labonderzoekers tumorweefsel uit de operatiekamer krijgen, blijkt 007 het heel goed te doen bij alvleesklierkanker, prostaatkanker en blaaskanker maar minder bij glioblastoom. In Rotterdam heeft Martine Lamfers op 48 biopten van glioblastoom vier virussen losgelaten waaronder het Newcastle-diseasevirus. ‘Het lijkt op een alles-of-nietseffect’, zegt ze. De tumorcellen mogen dan op papier allemaal tot dezelfde ziekte behoren, in haar lab zag ze dat ze allemaal anders reageerden op de virussen. Lamfers heeft de moleculaire kenmerken van die 48 biopten gekoppeld aan het meest succesvolle virus. Zo hoopt ze in de toekomst heel snel te kunnen uitzoeken bij welk virus een patiënt het meest gebaat is.

**In het ideale scenario ligt er straks in het lab een collectie virussen** klaar, zegt 007-ontdekker Rob Hoeben, en kan voor iedere patiënt de beste variant uit de vriezer worden gehaald. Die aanpak zal de onderzoeksresultaten in de toekomst een stuk overtuigender maken, vermoedt viroloog Ron Fouchier.

Rob Hoeben heeft patent aangevraagd op 007 en de andere vijf effectieve apenverkoudheidsvirussen; het exclusieve gebruiksrecht ligt bij de stichting Support Casper. ‘Anders lopen we het risico dat na een succesvol onderzoek een farmaceut ermee vandoor gaat.’ Dat besluit is ingegeven door ervaring, het onderzoeksveld heeft te lijden onder commerciële keuzes, weet neurochirurg Clemens Dirven. ‘Er zijn veelbelovende studies gedaan door academische onderzoekers met virussen die zijn opgekocht door de industrie. Het is al voorgekomen dat het onderzoek daarna stil is komen te liggen, toen duidelijk werd dat virotherapie best ingewikkeld is. De keuze welk virus wordt gebruikt bij onderzoek wordt ook niet altijd bepaald door wat het beste virus is, maar door welk virus een onderzoeksgroep in eigendom heeft. Dat helpt het veld niet per se vooruit.’

Viroloog Ron Fouchier vertelt dat de virussen waarmee ze in Rotterdam onderzoek bij patiënten willen doen nergens konden worden geproduceerd. ‘De industrie heeft alle capaciteit al ingekocht, we konden hooguit met bedrijven samenwerken. Dat zou neerkomen op hogere kosten en minder controle.’ Vandaar het eigen lab, waar vanaf volgend jaar een aantal virussen in hoge doses klaar moet liggen. ‘Zo hopen we een toekomstig medicijn betaalbaar te houden’, zegt Fouchier. ‘Als we in grotere hoeveelheden kunnen produceren, zakken de kosten naar enkele duizenden euro’s per patiënt.’

Fouchier hoopt het Rotterdamse onderzoek een extra zet te geven door de virussen op een andere manier te kweken. Niet, zoals vaak gebeurt, in bevruchte kippen-eieren, want daardoor verliezen ze aan kracht, legt hij uit, maar in cellijnen van dieren, wat de virussen vermoedelijk sterker maakt. En hoewel de eerste patiënten worden behandeld met kale virussen heeft hij al plannen klaarliggen om ze op te voeren en ze, door genetische bewerking, extra eigenschappen mee te geven die ze effectiever maken.

Het juiste virus voor elke patiënt, in een krachtige variant, eventueel met een hulpmotortje: kunnen Casper van Eijck en Clemens Dirven straks in hun spreekkamer eindelijk een behandeling bieden met een beetje perspectief?

De twee Rotterdamse artsen hijsen niet de vlag, met virotherapie kunnen ze niet meteen hun patiënten genezen. Maar in de verte gloort houvast. Dertig jaar lang heeft hij de wanhoop van zijn patiënten gezien, zegt Van Eijck, dertig jaar lang heeft hij met lege handen gestaan: ‘Het wordt tijd om het over een andere boeg te gooien.’ ●

### HOE ZIT HET MET DE RISICO'S?

‘Door corona zijn mensen bang geworden voor virussen’, zegt Casper van Eijck. ‘Zelfs in de gemeenteraad van Rotterdam zijn vragen gesteld over wat wij hier aan het doen zijn.’ Vorige maand heeft het Erasmus MC een aanvraag ingediend voor een milieuvergunning, die wordt afgegeven als is aangetoond dat de condities in het lab veilig zijn voor de omgeving.

De wetenschappers hebben er vertrouwen in. De controle op de inzet van virussen is zeer streng, vertelt Martine Lamfers. De Nederlandse patiënten met glioblastoom moesten na toediening van

het virus dagenlang in isolatie. Hun urine en ontlasting, hun zweet en hun snot moest worden opgevangen en gecontroleerd. Geen enkele test was positief, het virus kwam dus niet in de omgeving terecht.

Met het Newcastle-diseasevirus, dat in Rotterdam voor klinisch onderzoek zal worden gekweekt, hebben viroloog Fouchier en zijn collega's net een jarenlang onderzoek afgerond. Voorkomen moet worden dat een patiënt het pluimveevirus mee naar huis neemt, het daar afscheidt, en zo kippen besmet. Het onderzoek laat zien dat zo'n scenario uitblijft, het virus blijft na

toediening in het lichaam van patiënten.

Hoe zit het met de risico's voor patiënten? Virussen kunnen ingedutte immuuncellen tot leven wekken, maar die kunnen daarna ook op hol slaan. Dat kan dodelijk zijn. Daarom is voorzichtigheid geboden, zegt Dirven. Proefdieronderzoek is bij virotherapie niet mogelijk omdat virussen zich in knaagdieren anders gedragen. ‘Mooi dat we geen dieren nodig hebben’, zegt Fouchier, ‘maar we slaan daardoor wel een veiligheidsstap over. Het betekent dat we ons onderzoek heel voorzichtig, stap voor stap moeten uitbreiden.’