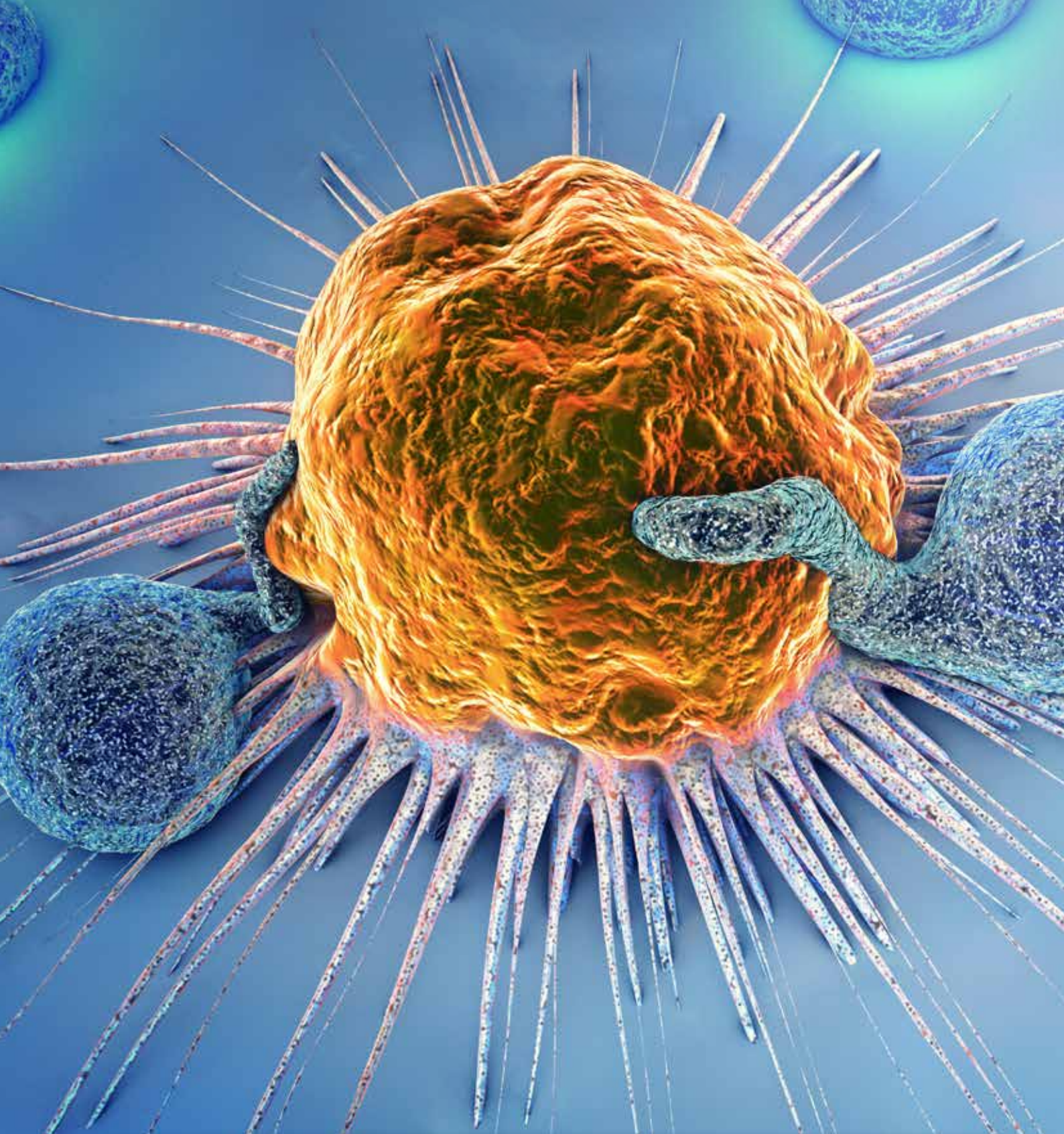
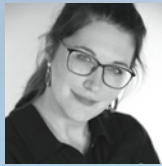




Samenvatting

Chronische ontsteking speelt een sleutelrol bij de ontwikkeling van kanker, mede door verschuivingen in het immuunprofiel zoals verhoogde Tregs, verminderde NK-cellen en een hogere neutrofiel/lymfocytenratio. Tumoren onderdrukken het immuunsysteem via immuuncheckpoints (zoals PD-L1 en CTLA-4), suppressieve cytokines (zoals IL-10) en antigene ontduiking. Immunotherapie is hierop gericht, maar is niet voor elke tumor effectief. Lymfocytentyping kan hierin een belangrijke diagnostische waarde bieden, in het bijzonder bij een klassiek oncologisch behandeling. Ter ondersteuning van het immuunsysteem bij kanker zijn onder andere lichaamsbeweging, een gezond microbioom, postbiotica, polyfenolen, omega 3-vetzuren en bèta-glucanen van belang. Deze kunnen immuunsuppressie tegengaan, ontstekingen verlagen en de anti-tumor respons versterken. De integratie van dergelijke strategieën kan complementair zijn aan standaard oncologische behandelingen.



Frauke A. Depauw promoveerde in de moleculaire biologie aan Universit  Pierre et Marie Curie (Parijs). Ze biedt ondersteunende orthomoleculaire therapie bij oncologische patiënten in het integratieve zorgproject van AZ Zeno (Knokke) en heeft haar eigen praktijk in Diksmuide. Tevens werkt zij als wetenschappelijk consultant voor Nutriphyt NV.

Ondersteuning van de immuniteit bij kanker

Naar schatting ontstaat 25% van alle kankers door een onopgeloste chronische ontsteking op de plaats van de tumorontwikkeling.^[1] Normaal gesproken zou het immuunsysteem kankercellen moeten herkennen en elimineren, maar in geval van chronische ontstekingen wordt een aantal immuunreacties onderdrukt. Men stelt dat volgende drie zaken een belangrijke rol spelen bij de immunologische respons van tumoren: de genetica van de gastheer, de genetica van de tumor en de micro-omgeving rond de tumor. Dit artikel zal ingaan op de verandering van de micro-omgeving, verschuivingen binnen de verschillende typen leukocyten, alsook enkele van de belangrijkste mechanismen waarmee kankercellen de immuunrespons onderdrukken of omzeilen. >

Naast immunologische verschuivingen zijn er een drietal mechanismen waarmee tumorcellen het immuunsysteem proberen te misleiden

Een verschuiving in de leukocytypering (of differentieële telling van witte bloedcellen) in het bloedbeeld kan wijzen op chronische ontstekingen, auto-immuniteit, langdurige ziekte en de ontwikkeling van kanker. Deze verschuiving is te herkennen aan veranderingen in het aantal en de verhouding van verschillende typen lymfocyten, zoals T-cellen (CD4+, CD8+), B-cellen en natural killer (NK)-cellen. Een afwijkende lymfocytypering wordt vastgesteld met flowcytometrie.

Bij patiënten met kanker kunnen typische verschuivingen voorkomen. Allereerst in de ratio neutrofielen/lymfocyten (N/L). Een verhoogde ratio wordt in relatie gebracht met meer risico op kanker en cardiovasculaire aandoeningen. Bij bestaande kanker zal een verhoogde N/L ratio een indicator zijn voor een minder gunstige prognose en herstel.^[1] Daarnaast zijn in en rond tumoren meer regulatoire T-cellen (Tregs) aanwezig. Tregs zijn een subset van CD4+ T-cellen die het immuunsysteem onderdrukken om zelftolerantie te behouden en auto-immuniteit te voorkomen. Deze accumulatie is vaak geassocieerd met een slechtere prognose bij patiënten met diverse kankersoorten.^[2] Bovendien kan er sprake zijn van een disbalans van cytotoxische T-cellen (CD4/CD8+), wat duidt op verminderd vermogen om de tumorcellen te elimineren. Tot slot kan bij kanker een verlaagd aantal NK-cellen spelen, terwijl dit de eerstelijnsverdedigers bij kanker zijn. Bij een laag aantal NK-cellen kunnen kankercellen dan ook ineffectief bestreden worden en hierdoor prolifereren.^[3]

Naast deze immunologische verschuivingen, zijn er een drietal mechanismen waarmee tumorcellen het immuunsysteem proberen te misleiden, namelijk via opregulatie van immuuncheckpoint moleculen, onderdrukking van immunosuppressieve moleculen en antigene ontduiking. Deze mechanismen worden hieronder kort omschreven, waarna voorzichtige richting wordt gegeven aan ondersteuning van de immuniteit bij kanker.

Opregulatie immuuncheckpoint moleculen

Immuuncheckpoints zijn als het ware de 'remmen' van ons immuunsysteem, die voorkomen dat onze afweer overactief wordt en gezonde cellen aanvalt. Normaal gesproken valt ons immuunsysteem kankercellen aan. Sommige tumoren gebruiken echter immuuncheckpoints zoals PD-L1 en CTLA-4 om deze afweer te ontwijken. Zo kunnen tumorcellen bijvoorbeeld PD-L1 (een ligand) tot expressie brengen, wat bindt aan de PD-1-receptor op T-cellen. Dit zorgt ervoor dat de T-cellen geremd worden en de tumorcellen niet aanvallen. Bovendien beschikken T-cellen ook over een 'aan' knop, genaamd CD28 en ook een 'uit' knop, genaamd CTLA-4. Hierdoor worden T-cellen geactiveerd wanneer er een effectieve dreiging voor het lichaam is, maar ook niet overactief om auto-immuniteit te voorkomen. Tumoren kunnen ervoor zorgen dat CTLA-4 de overhand krijgt, waardoor T-cellen worden afgeremd en kankercellen niet worden bestreden.



Op basis van deze immuuncheckpoints zijn immuuntherapieën ontwikkeld die deze remmen loslaten, het immuunsysteem terug op gang brengen en de kanker helpen bestrijden. De opkomst van de zogenaamde checkpoint-inhibitie therapie bij kanker (immunotherapie) heeft een belangrijke doorbraak betekend in de behandeling van geavanceerde tumoren, zoals ipilimumab (een CTLA-4 antagonist), nivolumab en pembrolizumab (PD-1 antagonist) die onder andere worden ingezet bij melanoom en longkanker.^[4] Echter, alleen tumoren 'met een immunogeen karakter', zoals bijvoorbeeld een melanoom, een niercelcarcinoom en niet-kleincellig longkanker, kunnen effectief worden afgedood door immunotherapie.

Suppressie van immunosuppressieve moleculen

Kankercellen kunnen stoffen afscheiden die de immunerespons onderdrukken, waaronder IL-10 (interleukine-10), waardoor ontstekingsreacties onderdrukt worden en de activiteit van macrofagen en dendritische cellen verminderd wordt. In sommige tumoren zullen de kankercellen de expressie van IL-10 stimuleren waardoor de vorming van nieuwe bloedvaten bevorderd wordt, Treg-cellen gestimuleerd worden in en rond de tumor, wat uiteindelijk de groei en de bevoorrading van de tumor ondersteunt.^[5] Bovenstaande processen leiden dus tot een immuunsuppressief tumor-microklimaat, dat tumorprogressie mogelijk maakt. Waarheidshalve dient ook gezegd te worden dat IL-10 in sommige gevallen antitumoreffecten kan bewerkstelligen, zoals de stimulatie van CD8+ T-cellen, IL-6 en TNF- α . Vandaar dat IL-10 gezien wordt als een (dubbelzinnige) pleiotrope cytokine, door zijn regulerende immunologische rol bij chronische ontstekingen en cellulaire homeostase. In veel gevallen onderdrukt het de antitumor immunerespons en bevordert het tumorprogressie, terwijl het soms juist een rol speelt bij het versterken van tumorbestrijdende immuuncellen. De rol van IL-10 bij oncogenese dient dan ook nog verder onderzocht te worden.

Een lymfocytentyping biedt diagnostische meerwaarde doordat het inzicht geeft in de verschuivingen van de immuunfunctie

Antigene ontduiking

Een gekend ontsnapingsmechanisme van tumorcellen is dat ze de immuuncontrole kunnen ‘bypassen’ door minder of foutieve antigenen op hun celoppervlak te presenteren. Hierdoor worden deze minder herkenbaar voor T-cellen. Hoewel dit een uiterst complex samenspel van (epi)genetische factoren is, is dit al zeer mooi in kaart gebracht door middel van klinisch onderzoek en heeft men hierin belangrijke sleutels ontcijferd om gecombineerde antikankertherapieën en immunotherapie efficiënter en doeltreffender te maken.

Lymfocytentyping als diagnostische meerwaarde

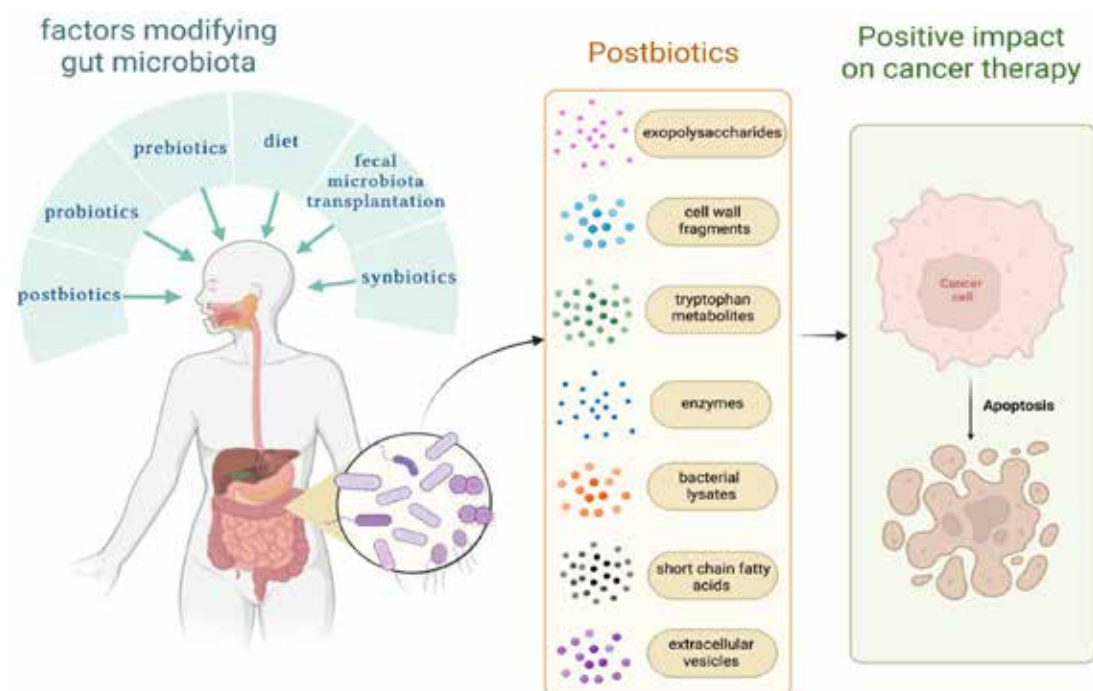
Een lymfocytentyping biedt diagnostische meerwaarde bij kanker doordat het inzicht geeft in de samenstelling en functionaliteit van het immuunsysteem. Bij de ontwikkeling en progressie van tumoren kunnen verschillende parameters verstoord zijn, zoals een verhoogd aantal regulerende T-cellen (Tregs), een verlaagde verhouding van CD8+ cytotoxische T-cellen ten opzichte van CD4+ T-helpercellen, en een toename van uitgeputte T-cellen. Ook afwijkingen in NK-cellen, B-cellen of myeloïde suppressorcellen kunnen voorkomen. Deze immuunprofielen helpen bij begrip van de tumorimmunologie en kunnen de respons op immuuntherapie voorspellen en het ziekteverloop monitoren.

Ondersteuning van immuniteit bij kanker

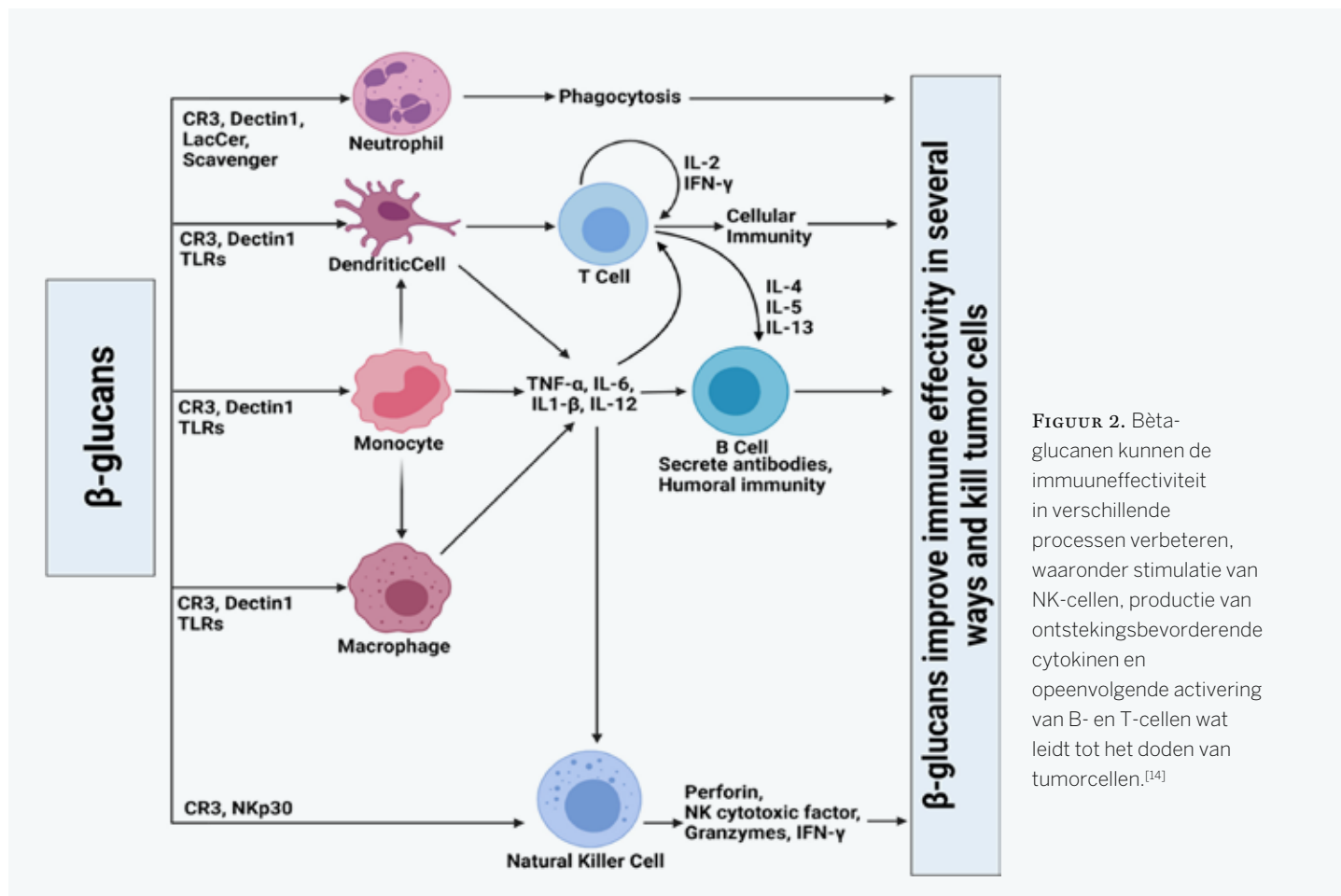
Het behandeldoel bij kanker met immunologische storing is het herstellen van de immuunbalans. De therapie dient zich te richten op het opheffen van immunosuppressie, het verlagen van de activiteit van regulerende T-cellen en

het activeren van een effectieve anti-tumor immuunrespons. Wat kan helpen? Allereerst stimuleert dagelijkse lichaamsbeweging de productie van myokines, cytokinen die vrijkomen uit spieren. Deze myokines kunnen een sterk antikankereffect hebben doordat ze het immuunsysteem helpen bij herkenning en aanpak van de tumor, en tegelijkertijd de overleving van kankercellen verminderen.^[6] Dit effect is vooral goed onderzocht bij prostaatkanker.^[7] Daarnaast moduleert een verhoogde inname van vezels IL-10 niveaus, wat ontstekingen vermindert.^[8] Een dieet laag in transvetten en fructose helpt bij de expressie van IL-10 wat eveneens ontstekingen vermindert.^[8] Bovendien moet dislipidemie worden verminderd omdat dit IL-10 niveaus eveneens negatief beïnvloedt en immuunreacties ten voordele van tumoren bewerkstelligt.

Verder is een evenwichtig en gezond microbioom ontegensprekelijk van kapitaal belang in kankerpreventie (zie figuur 1). De interactie tussen commensale bacteriën, het lymfoïde systeem en het immuunsysteem is complex en bidirectioneel. In geval van langdurige en chronische dysbiose worden pro-inflammatoire cytokines gepromoot waardoor kankercellen kunnen ontstaan en prolifereren.^[9] Enkele sleutelstammen die de micro-omgeving in de darmen en het inflammasoom negatief beïnvloeden zijn *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* en *Escherichia coli*. Lactobacillen en bifidogene bacteriën daarentegen zullen de productie en activering van dendritische cellen, macrofagen, NK-cellen en IL-10 stimuleren.^[9,10] Postbiotica, bioactieve verbindingen die worden geproduceerd tijdens een fermentatieproces van bacteriën, vermindert het pro-inflammatoire proces en reguleert de >



FIGUUR 1. Factoren die het darmmicrobiom beïnvloeden en stoffen die bekend staan als postbiotica.^[12]



FIGUUR 2. Bèta-glucanen kunnen de immuneeffectiviteit in verschillende processen verbeteren, waaronder stimulatie van NK-cellen, productie van ontstekingsbevorderende cytokinen en opeenvolgende activering van B- en T-cellen wat leidt tot het doden van tumorcellen.^[14]

balans tussen pro- en anti-inflammatoire cytokines.^[11] Vooral exopolysacchariden (EPS) zijn gekend voor het induceren van apoptose (geprogrammeerde celdood) in kankercellen.^[12] Maar ook de korteketenvezuren zoals butyraat en tryptofaanmetabolieten hebben (systemische) anti-inflammatoire eigenschappen.^[12]

Polyfenolen in groene thee (EGCG), donkere chocolade, blauwe bessen (anthocyanen), kurkuma (curcuminoiden), en olijfolie (hydroxytyrosol) zijn gespecialiseerd in het verhogen van de Tregs en het bevorderen van apoptose in kankercellen. Vooral curcumine heeft een niche specialiteit, namelijk de modulatie van de immuuncheckpoint PD-L1-expressie, wat de immuunontsnapping van tumoren fel vermindert. Omega-3-vezuren (EPA/DHA), zoals aanwezig in vette vis, algenolie en walnoten, werken anti-inflammatoir via de COX-2 remming. Bovendien verhoogt het de productie en activatie van macrofagen en dendritische cellen.

Een evenwichtig microbioom is ontegensprekelijk van kapitaal belang in de preventie tegen kanker

Bèta-glucanen

Polysacchariden, afkomstig uit haver en paddenstoelen zoals shiitake, hebben een belangrijke rol in kankerpreventie. Ze fungeren als immunomodulatoren binnen de tumormicro-omgeving en kunnen immuunsuppressie door kankercellen doorbreken. Hierdoor worden kankercellen opnieuw zichtbaar voor het immuunsysteem en kunnen ze effectiever worden opgeruimd. Bèta-glucanen activeren macrofagen en NK-cellen om tumorcellen aan te vallen en moduleren daarnaast de productie van belangrijke immuunfactoren zoals cytokines en interleukines. Wanneer bèta-glucanen in de bloedbaan terechtkomen, stimuleren ze cellen tot het vrijgeven van diverse ontstekings- en afweerfactoren, waaronder TNF (tumornecrosefactor), IL-1, IL-6, interferon en waterstofperoxide (H₂O₂). Vanwege deze veelzijdige effecten zijn bèta-glucanen bijzonder geschikt als adjuvante therapie bij gastro-intestinale kankers.^[13,14] Zie figuur 2 voor een overzicht van de verschillende effecten van bèta-glucanen op het immuunsysteem.

Een beter begrip van de immuunverstoringen bij kanker opent de deur naar gerichtere behandelingen én waardevolle ondersteuning via leefstijlinterventies en nutritionele therapieën.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

U vindt de bronvermelding op pagina 51 en op www.orthofyto.com bij het betreffende artikel. Abonnees kunnen daar inloggen.