

Multipel Myeloom pre-klinische ontwikkelingen in het laboratorium

Dr. Jeroen Guikema

Afdeling Pathologie
Amsterdam Universiteit Medische Centra, locatie AMC
Lymphoma and Myeloma Center Amsterdam

'Guikema Crew'

Guus de Wilde
Timon Bloedjes



**'De rol van AKT kinase in de groei en overleving
van multipel myeloom cellen'**

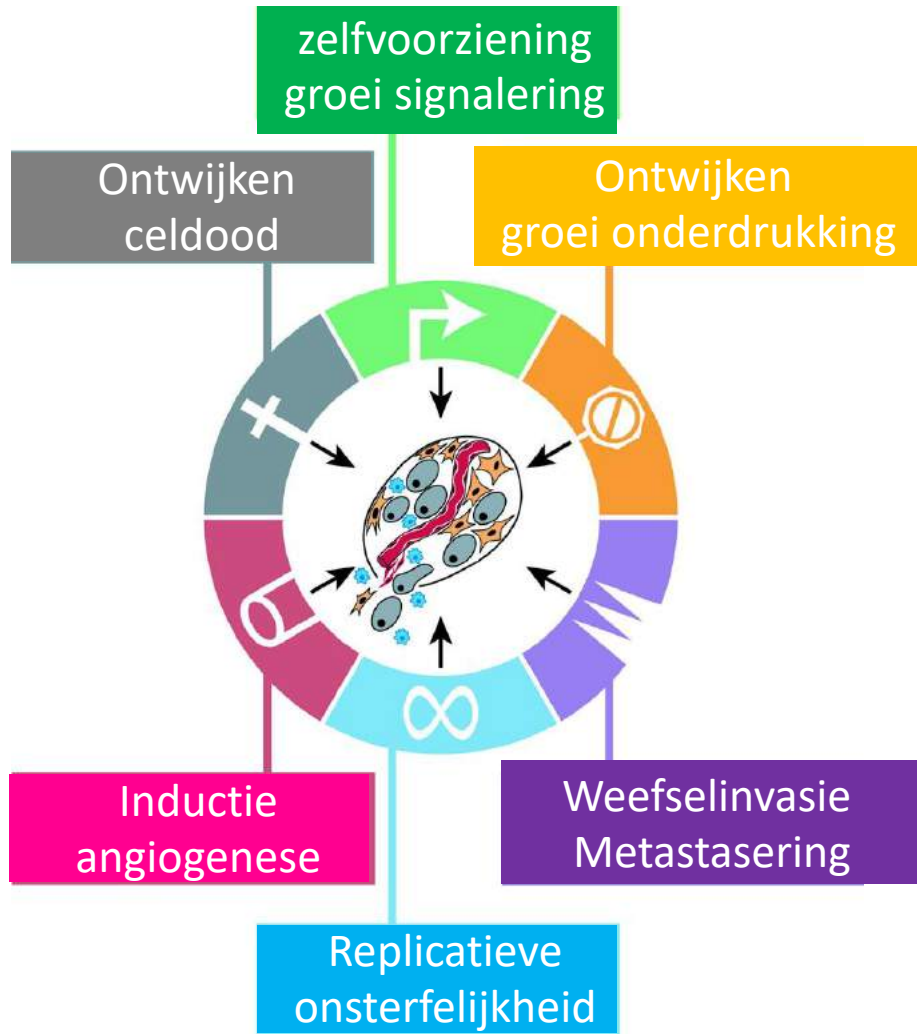


DOEL: Meer doelgerichte therapie voor myeloom patiënten met minder bijwerkingen.

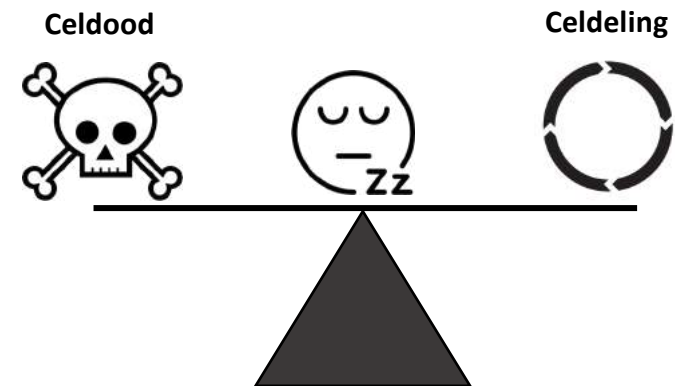
HOE DOEN WE DAT?

Door te zoeken naar specifieke gevoeligheden van myeloom cellen.

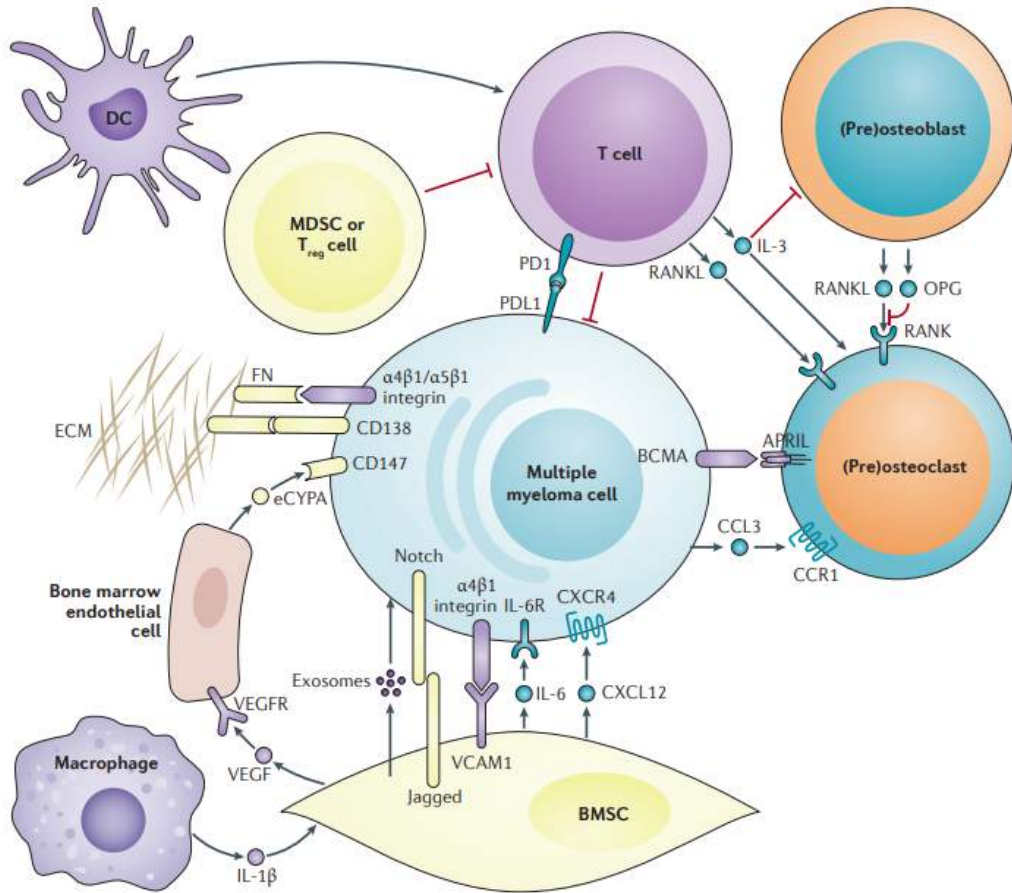
WAT ZIJN DE KANKERSPECIFIEKE EIGENSCHAPPEN VAN MYELOOM CELLEN?



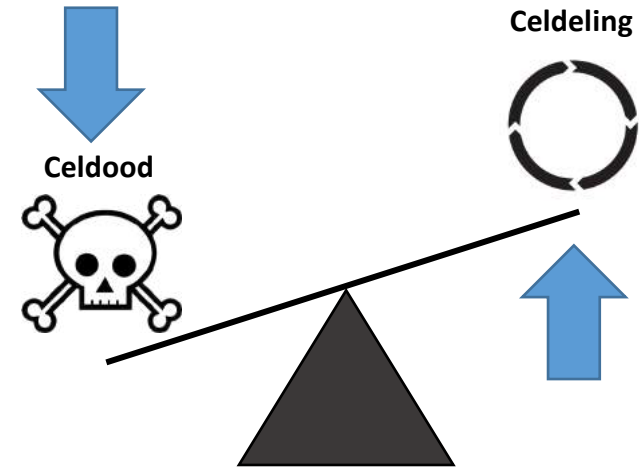
- De groei van normale cellen is beperkt.
- Balans tussen aanmaak en afbraak van cellen.
- **Deze balans is verstoord in kankercellen!**



Myeloom cellen 'praten' met de burenen..



De burenen van myeloom cellen geven signalen af die groei en overleving bevorderen.



Hoe werkt dit? Wat doen de myeloom cellen met deze signalen?



Groeisignaal



Signaaldoorgever (kinase)



Signaalvertaler (transcriptiefactor)



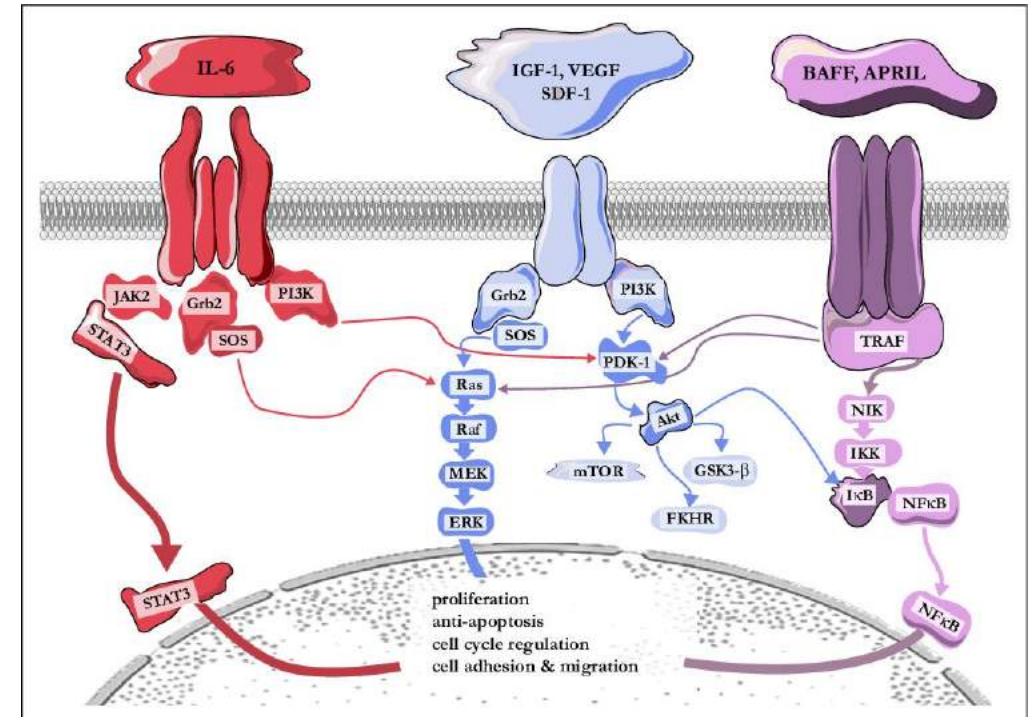
CELDOOD



Signaaluitvoerder (genen)

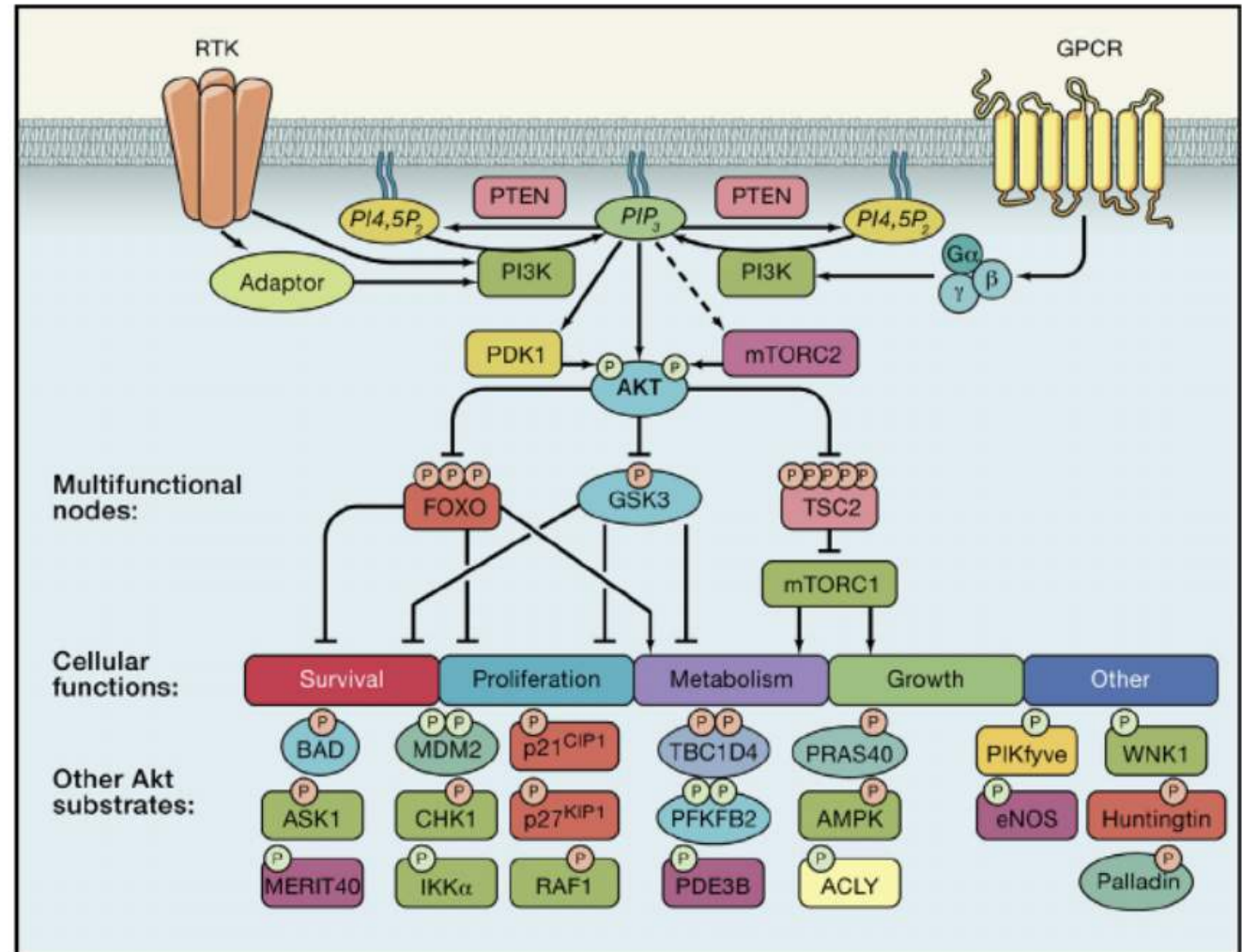
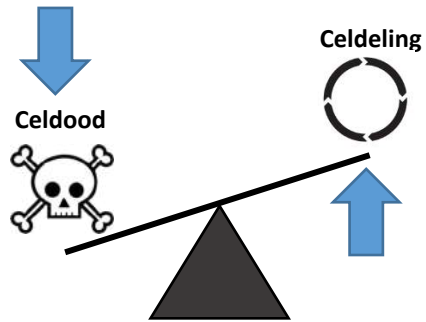


CELGROEI



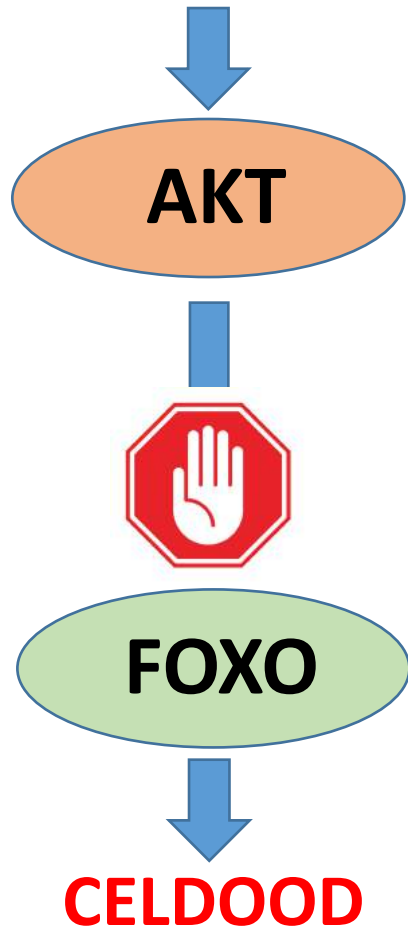
Hoe werkt dit? Wat doen de myeloom cellen met deze signalen?

De buren van myeloom cellen geven signalen af die groei en overleving bevorderen.



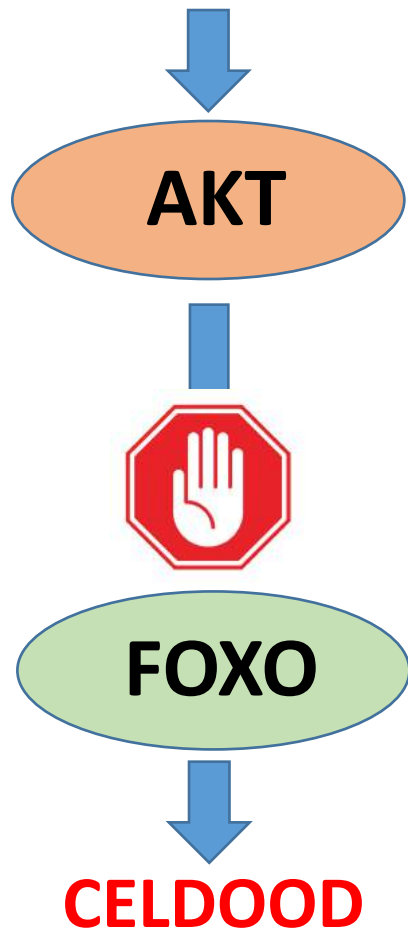
Hoe werkt dit? Wat doen de myeloom cellen met deze signalen?

Groeisignaal



Hoe werkt dit? Wat doen de myeloom cellen met deze signalen?

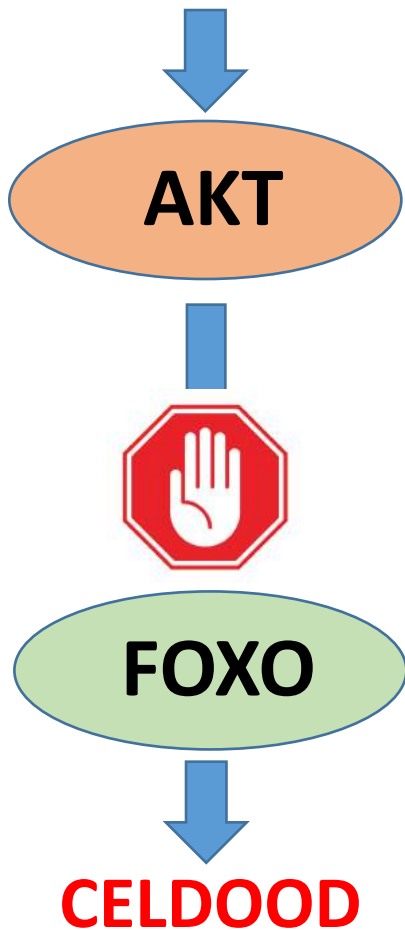
Groeisignaal



- Dus... Als we de activiteit van **AKT** remmen dan stimuleren we **FOXO**!
- En **FOXO** veroorzaakt dan celdood....?

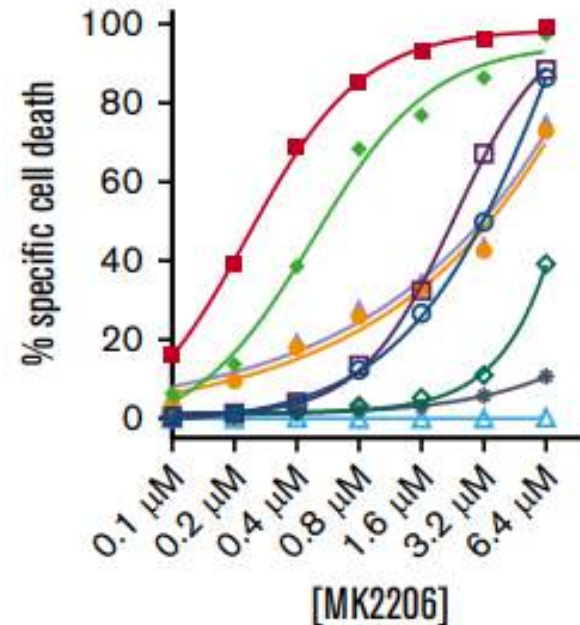
Hoe werkt dit? Wat doen de myeloom cellen met deze signalen?

Groeisignaal

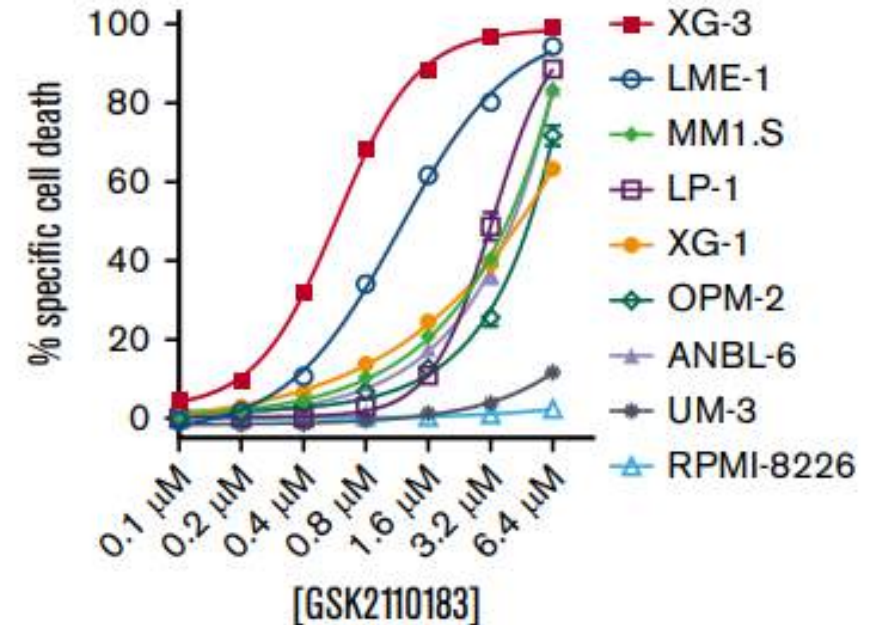


- Dus... Als we de activiteit van **AKT** remmen dan stimuleren we **FOXO**!
- En **FOXO** veroorzaakt dan celdood....?

Gekweekte myeloom cellen



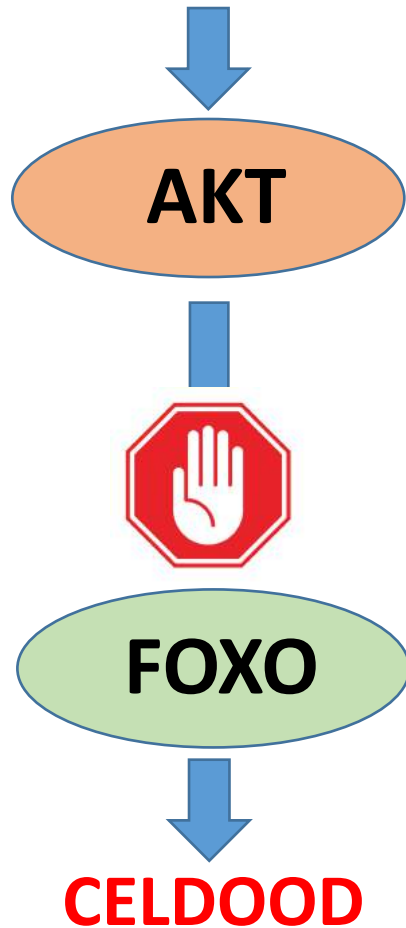
highly selective allosteric AKT1,2,3 inhibitor



Afuresertib: potent AKT1,2,3 inhibitor

Het remmen van AKT veroorzaakt celdood van myeloom cellen (en daar is FOXO voor nodig..)

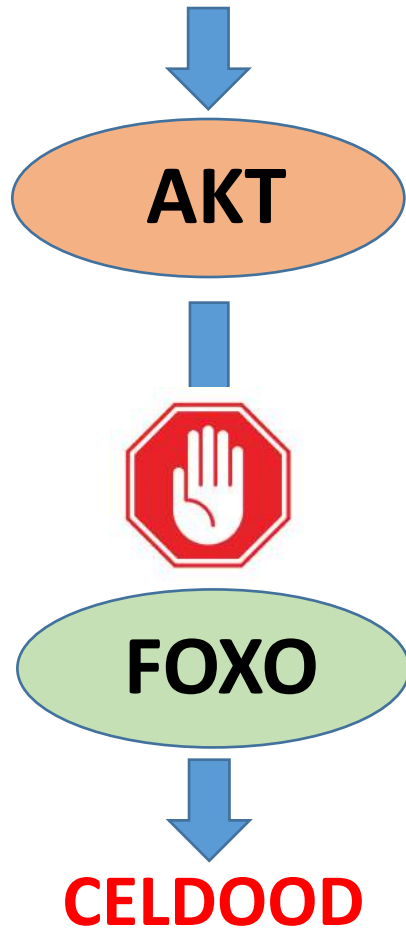
Groeisignaal



- Is dit het ei van Columbus?

Het remmen van AKT veroorzaakt celdood van myeloom cellen (en daar is FOXO voor nodig..)

Groeisignaal

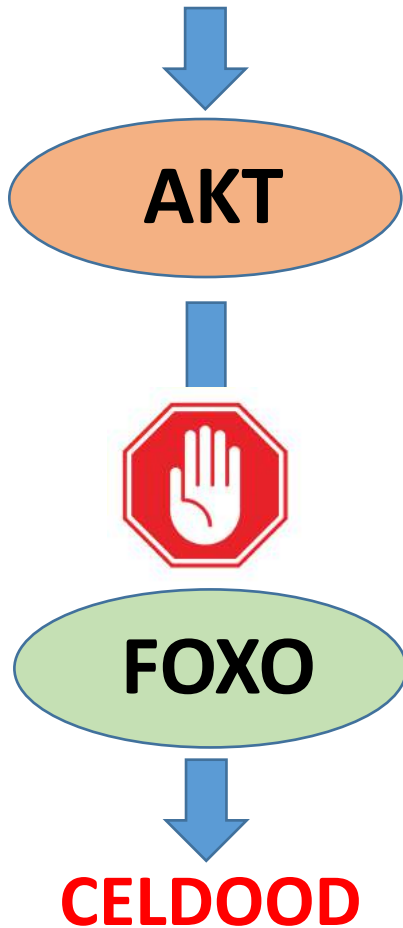


- Is dit het ei van Columbus?
- Nee, helaas werkt dit niet goed in myeloompatiënten..

WAAROM NIET?

Het remmen van AKT veroorzaakt celdood van myeloom cellen (en daar is FOXO voor nodig..)

Groeisignaal



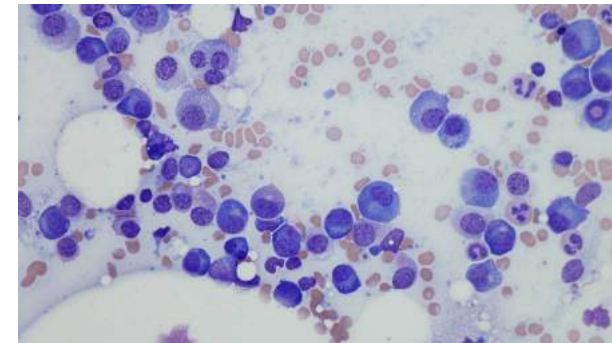
- Is dit het ei van Columbus??
- Nee, helaas werkt dit niet goed in myeloompatiënten..

WAAROM NIET?

Myeloom cellen in het laboratorium

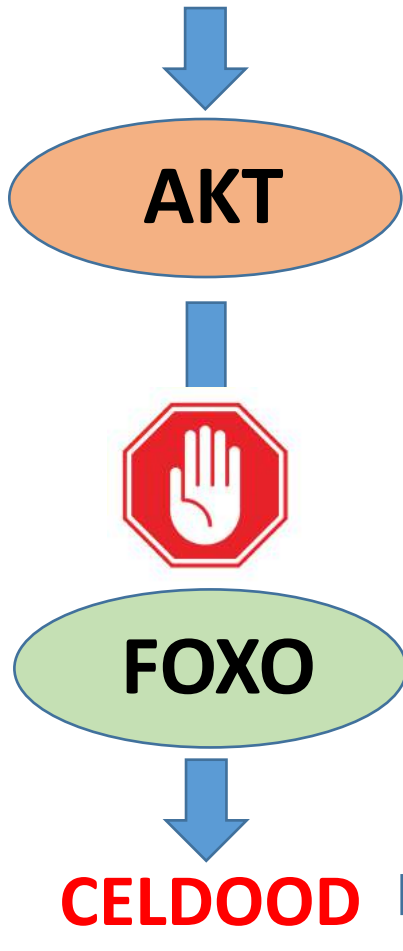


Myeloom cellen in het beenmerg van patiënten

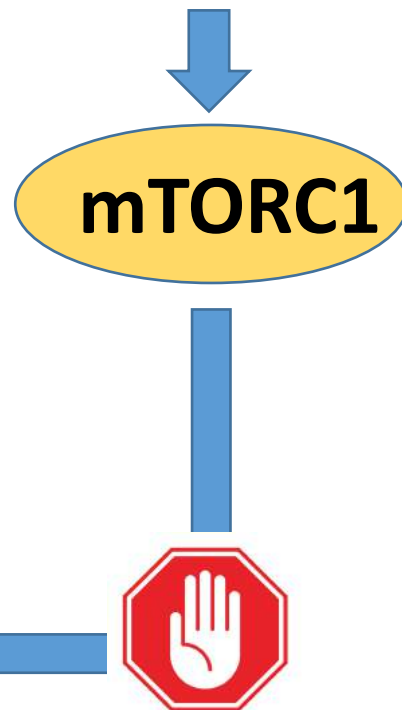


Toevoegen beenmergsignalen: activatie mTORC1 AKT blokkade werkt niet als mTORC1 actief is!

Groeisignaal



Beenmergsignaal



Dubbele blokkade AKT en mTORC1 veroorzaakt celdood, kan niet worden voorkomen door beenmergsignalen!

Groeisignaal



Beenmergsignaal



CELDOOD





Toekomstperspectief vanuit het laboratorium...



Ontwikkelen effectieve (combinatie) therapieën door het in kaart brengen van alle mogelijke omleidingen!