

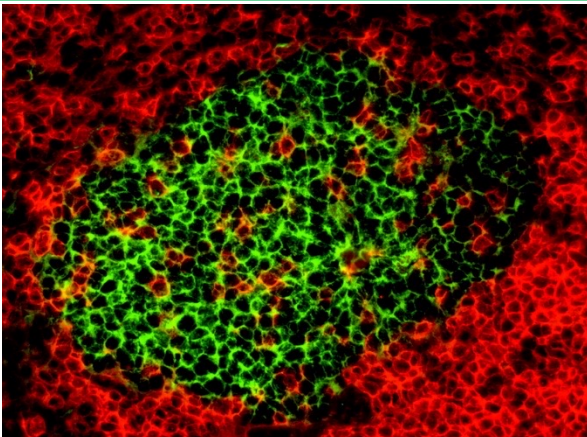
Energiehuishouding in CLL cellen

1. Het verschil tussen normaal weefsel en kankercellen
2. Met medicijnen willen we dit verschil uitbuiten
3. Kort: chemotherapie en nieuwe medicijnen: **bijwerkingen en nadelen**
4. Metabolisme van kankercellen in het bijzonder CLL
5. Aanknopings punten voor nieuwe medicijnen – combinaties?
6. Perspectief voor de toekomst

Het verschil tussen normaal weefsel en kankercellen

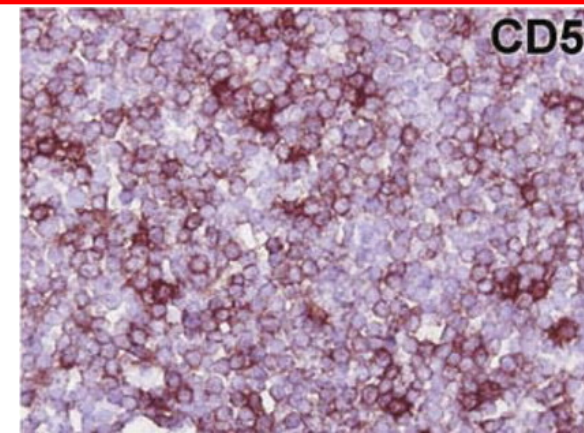
Normaal weefsel

- Gehoorzaam
- Cellen delen alleen wanneer nodig en in dienst van het lichaam
- Vernietigen zichzelf in noodsituaties – (celdood)
- Hebben een veiligheids marge bij noodsituaties



Kankercellen

- Ongehoorzaam
- Cellen delen vanzelf, en misbruiken de cellen in hun omgeving
- Weerstaan noodsituaties en signalen voor celdood
- Hebben geen marge; ondergaan permanente stress



Het onderscheid is moeilijk: **bijwerkingen**

Chemotherapie werkt met grof geschut



Gerichte therapie is waar we naar streven



Chemotherapie, grote staat van dienst,
maar...

Bijwerkingen

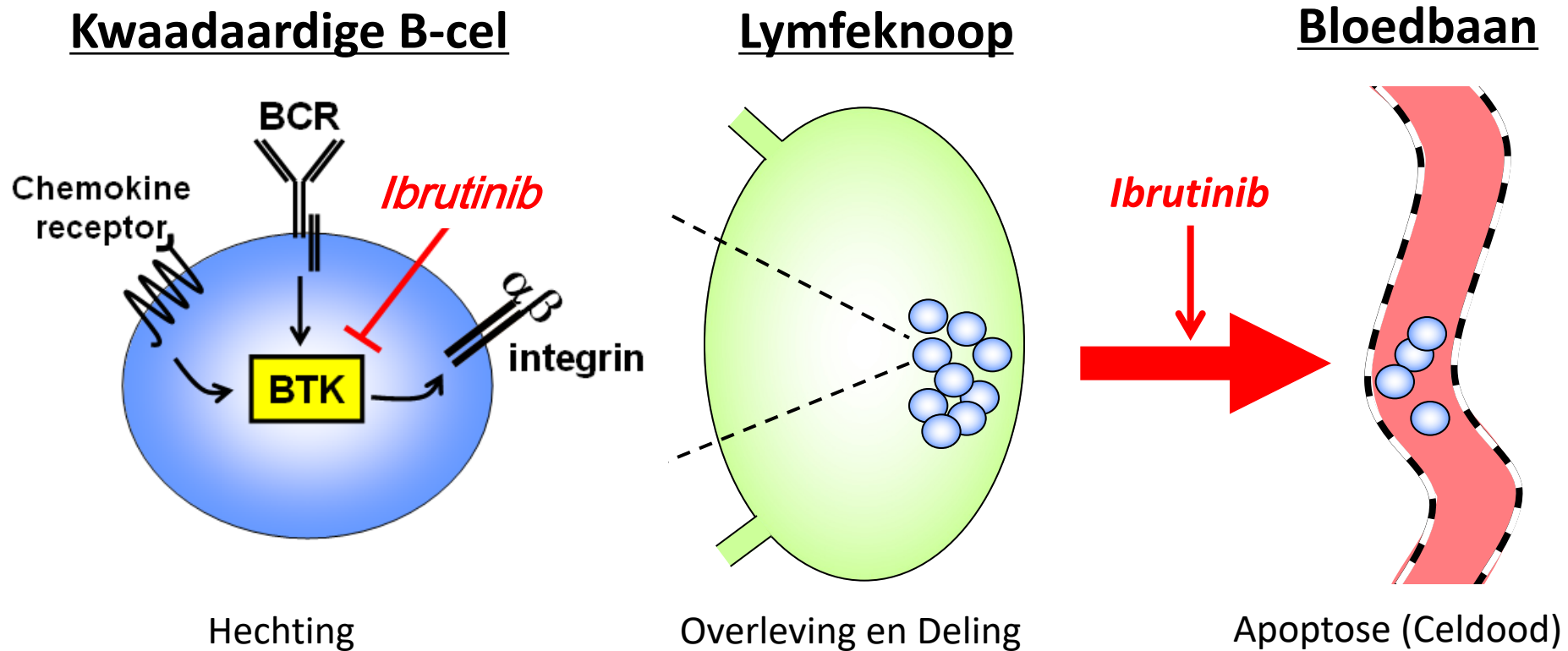
Resistentie

Het succes van Venetoclax

- Goedgekeurd in 2016 voor CLL
- Werkt goed bij chemoresistentie
- Dagelijkse dosering per pil
- Geen ernstige bijwerkingen

- *Maar bij sommige patiënten werkt het nauwelijks, of te kort..*

Succesverhaal 2: Ibrutinib verdringt de cellen uit de klieren



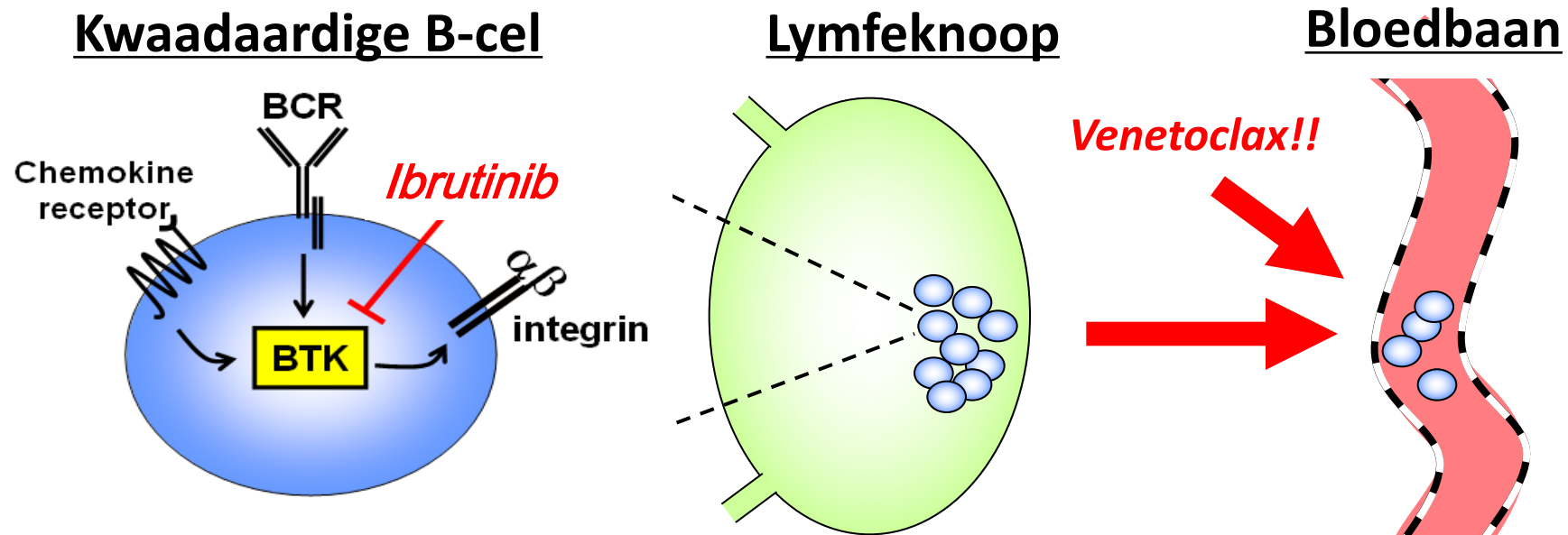
met dank aan collega's Spaargaren en de Rooij

Het succes van Ibrutinib

- Goedgekeurd in 2015 voor CLL
- Werkt goed bij chemoresistentie
- Dagelijkse dosering per pil
- Soms bijwerkingen
- *Bij een deel van de patiënten komt de CLL terug...*

Fase 3: Combinatie therapie!

- Ibrutinib verdrijft kankercellen uit hun schuilplek
- Venetoclax maakt ze snel dood
- Geen gelegenheid om resistentie te ontwikkelen?



Een blik op het heden

- Er zijn nieuwe veelbelovende medicijnen ontwikkeld, toepassing als combinatie lijkt gunstig
- Donkere wolk aan de horizon is dat leukemie cellen zoals de ervaring leert, ook hiertegen resistentie ontwikkelen



Fase 4: weer nieuwe middelen!

- Voorheen: Chemotherapie
- Nu: Ibrutinib en Venetoclax
- Toekomst:
 - **Nieuwe combinaties – domein van de artsen**
 - **Nieuwe medicijnen (*laboratorium fase*)....cliffhangerrrrrr**



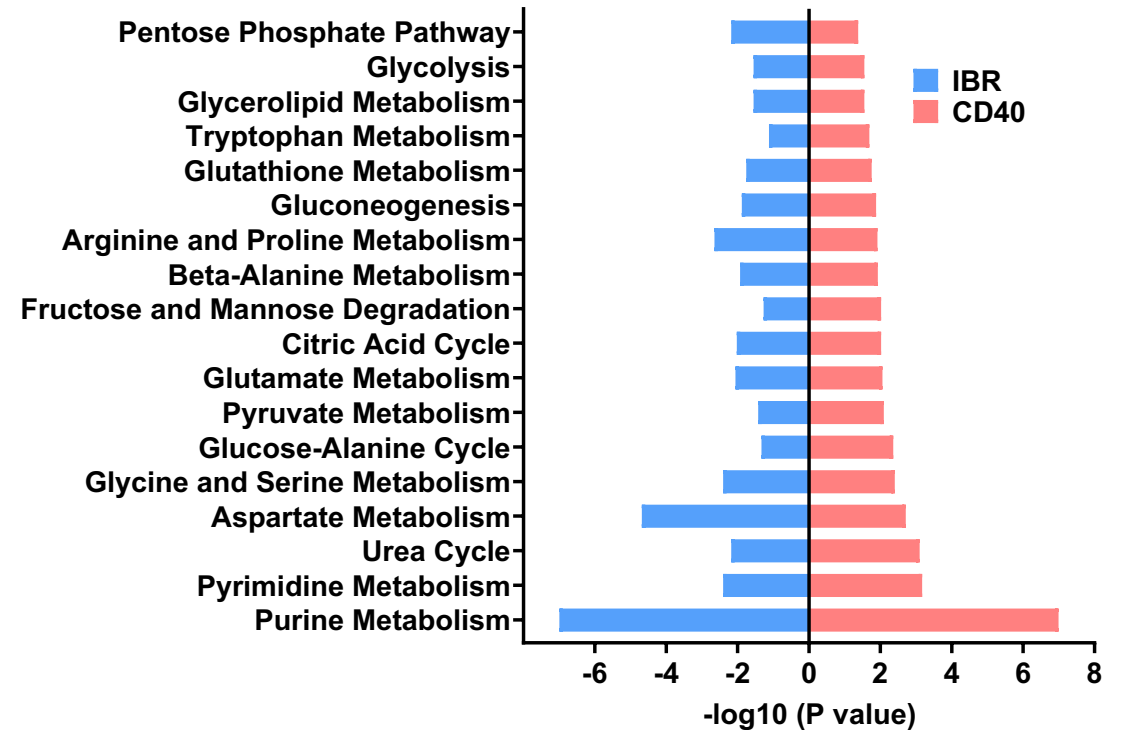
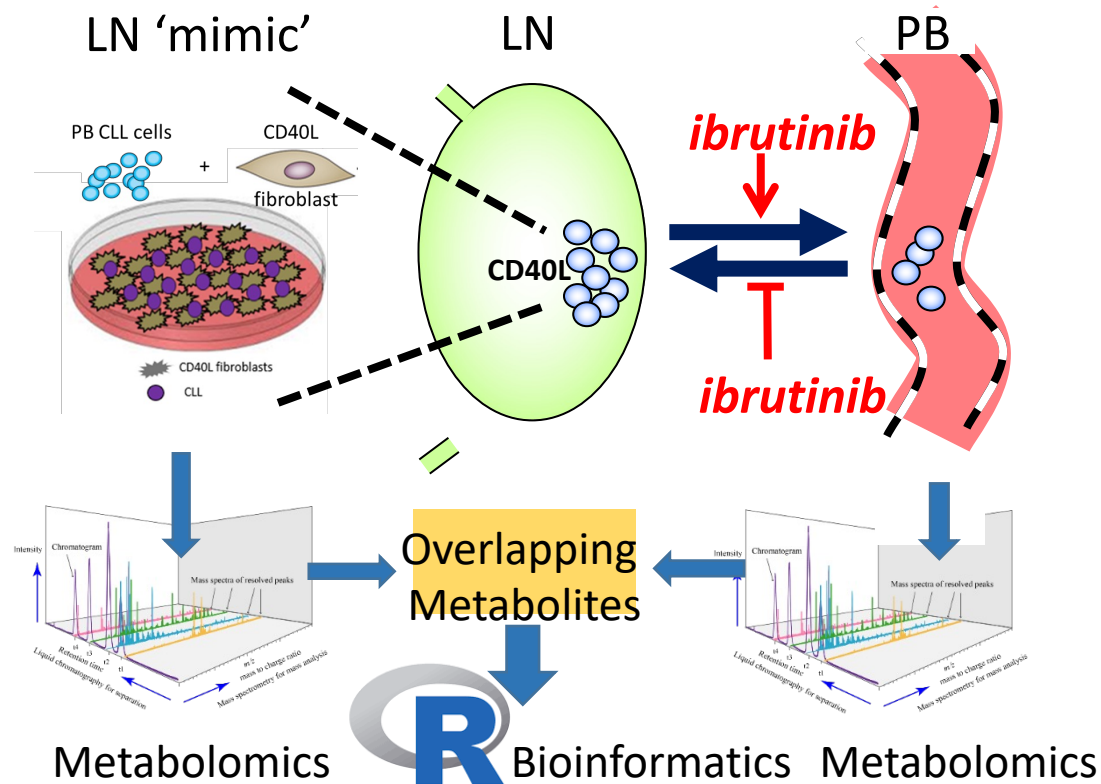
Metabolisme van kankercellen

- Metabolisme = energiehuishouding
- Elk type kankercel = verandering in metabolisme
- Oude 'wens': is 'kanker' metabolisme een aanknopingspunt voor therapie?
- Nieuwe richting: op zoek naar metabole zwakheden van CLL



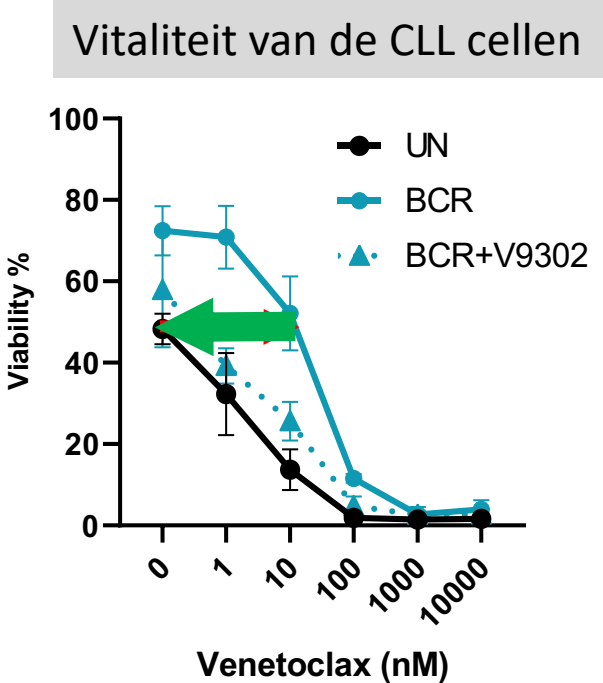
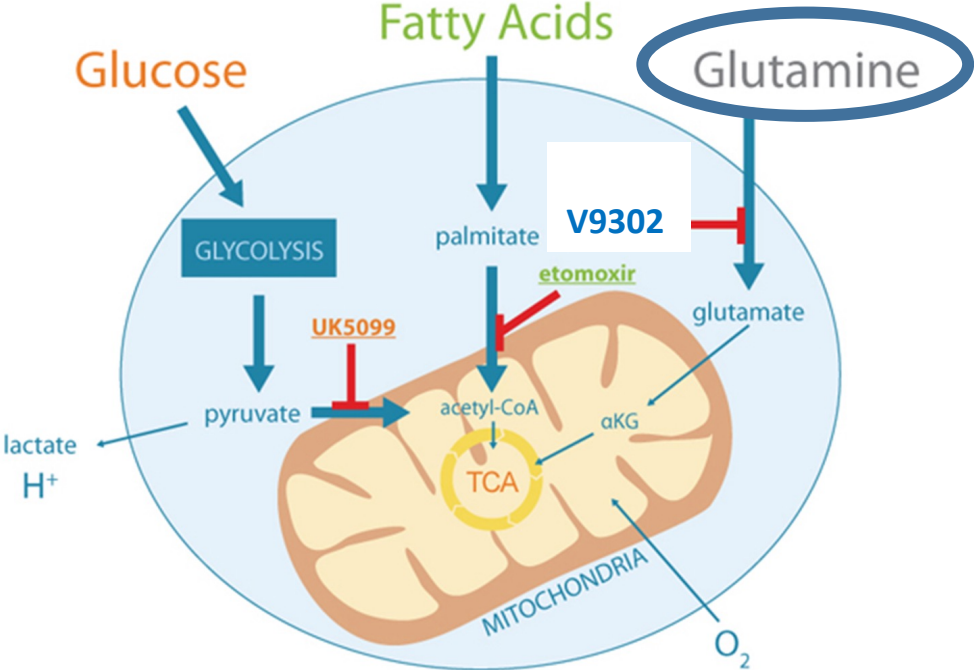
Analyse van CLL metabolisme in het lab

(sorry het moet even...)



Het gaat er bij deze figuur om dat de IBR/CD40 data de **tegengestelde** kant op wijzen. Dit betekent dat we nu inzicht verkrijgen in wat er **in de lymknoop** gebeurt, op metabool gebied

Blokkeren van glutamine import voorkomt resistentie tegen Venetoclax



We zijn er nog lang niet maar het is een begin

Perspectief op de toekomst (vanuit het lab...)



Huh, er zijn
steeds minder
beren op de
weg!?

Dank voor uw aandacht

Julie Dubois

Antoinet Schoonderwoerd

Dennis de Rooij

Ilse Ligtenberg

Bianca van Driel

Helga Simon Molas

Armando van Bruggen

Chiara Montironi

Fleur Peters

Gaspard Cretenet

Ingrid Derks

Karoline Kielbassa

Demi Both

Jenkau Chen

Francesca Favaro

Marco Haselager

Sanne Tonino

Chaja Jacobs

Joanne Rietveld

Nienke Goedhart

Elena Camerini



Marie José Kersten

Arnon Kater

Eric Eldering