

Nieuwe therapeutische mogelijkheden:

*Over hechting van lymfoomcellen (het thuisloos maken)
.... en nog iets anders*

Marcel Spaargaren



*Department of Pathology
Lymphoma and Myeloma Center Amsterdam (LYMMCARE)
Cancer Center Amsterdam (CCA)
Amsterdam UMC (location AMC)
The Netherlands*



Pathology





Is er iets anders/beter dan de BTK remmer **ibrutinib**?

- Hildo Lantermans

+

- Martin de Rooij



Is de effectiviteit van de BCL-2 remmer **venetoclax** te verbeteren?

- Yvonne Thus

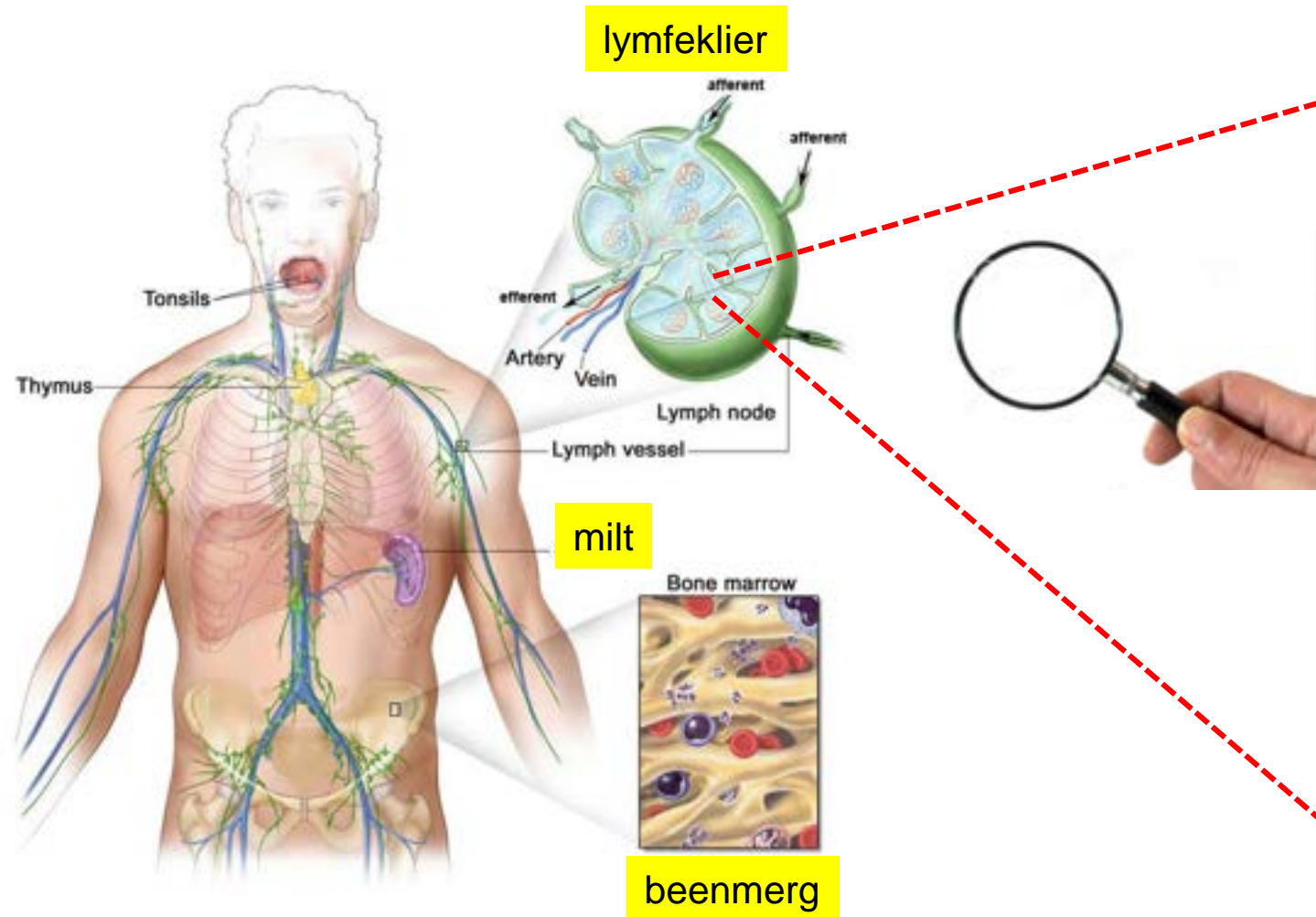


Het onderliggende concept

het mechanisme dat ten grondslag ligt
aan de succesvolle behandeling
van chronische lymfatische leukemie (CLL)
en mantelcel lymfoom (MCL) met
ibrutinib



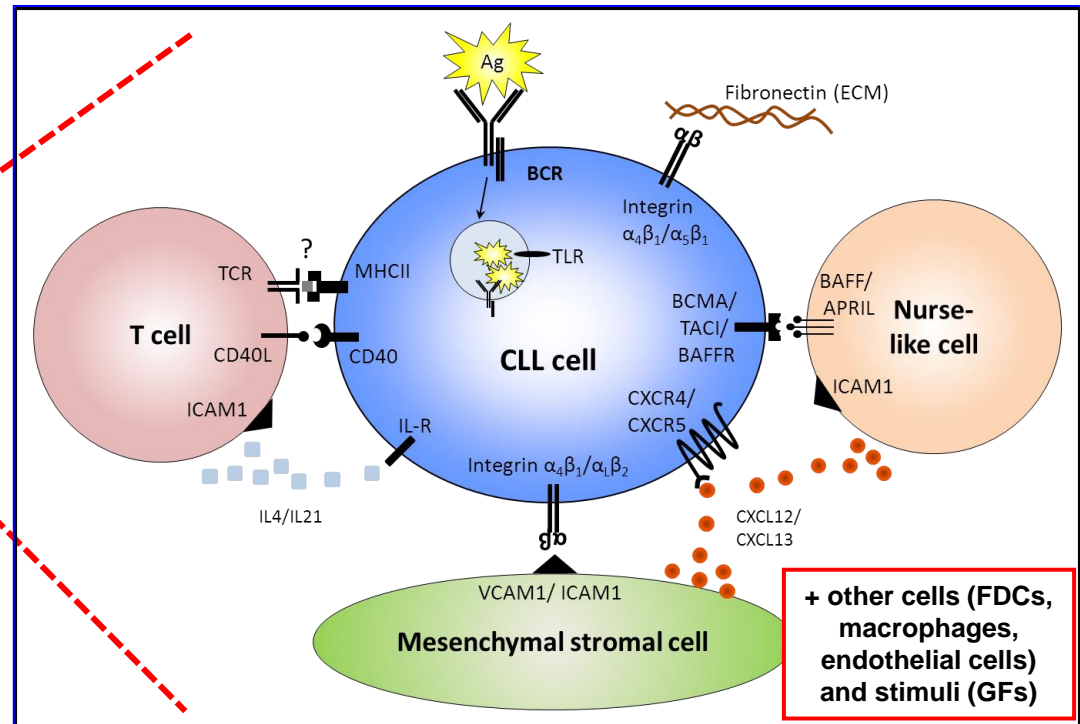
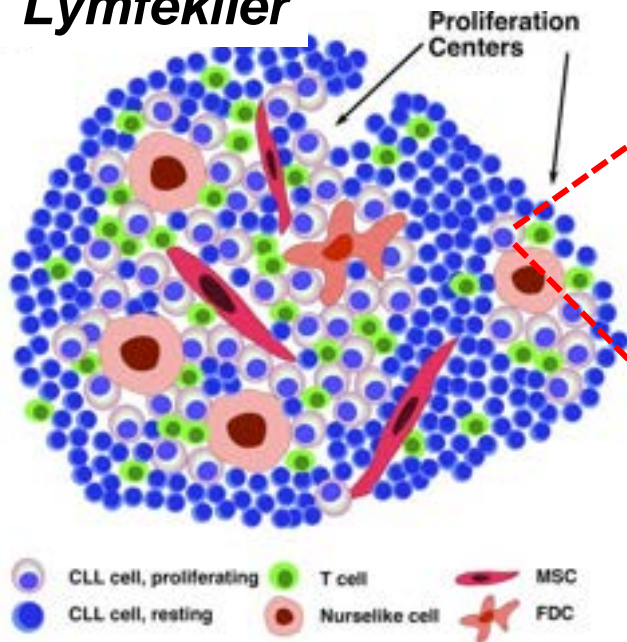
Leukemie en lymfoom cellen bevinden zich in het bloed en lymfestelsel (o.a. lymfeklieren)



Chronische lymfatische leukemie (CLL) en de lymfeklier micro-omgeving

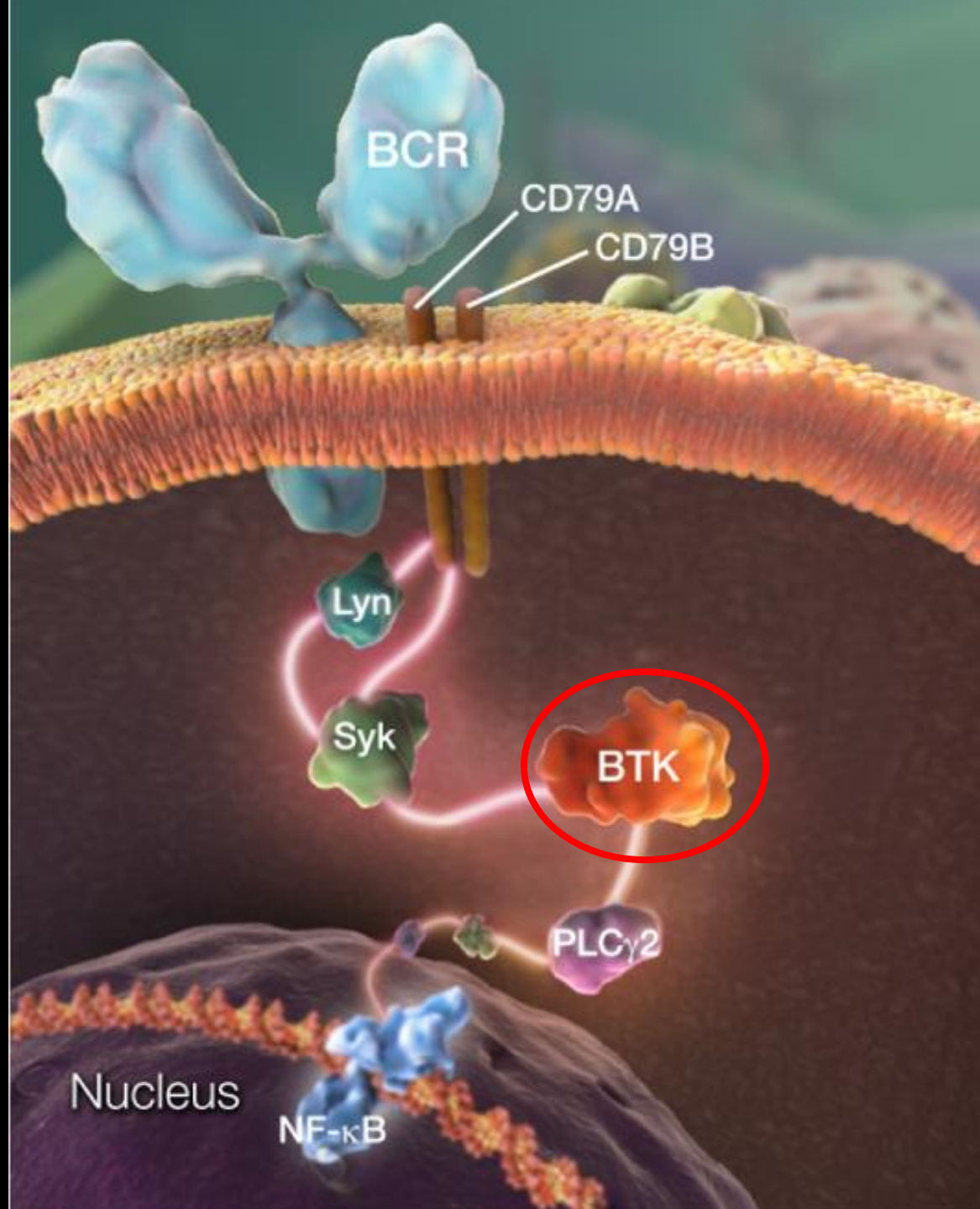
In lymfoide organen (beenmerg, milt, lymfeklieren) zijn andere cellen aanwezig die stoffen produceren (o.a. zogenaamde groeifactoren) die er voor zorgen dat de CLL cellen **overleven en delen**. Deze cellen en groeifactoren zijn **afwezig** in bloed

Lymfeklier

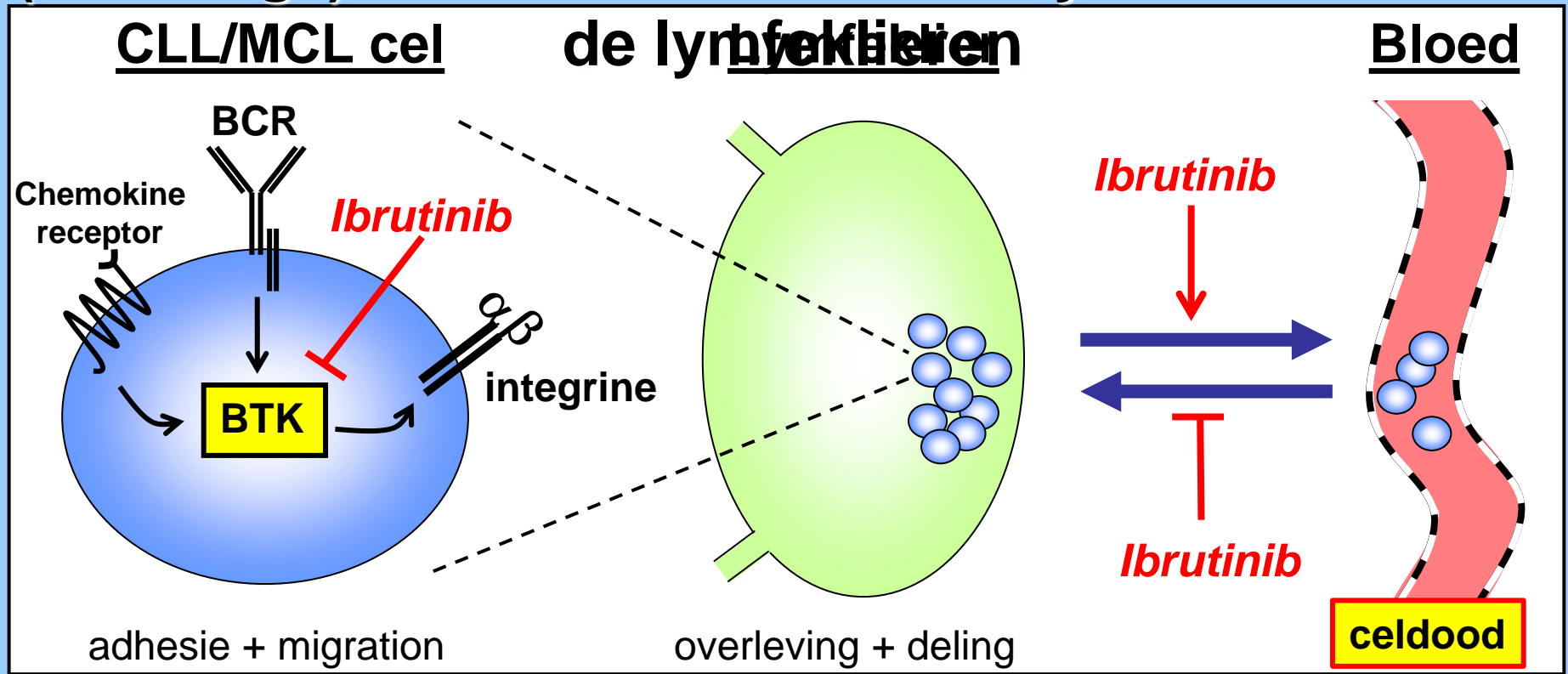


Spaargaren et al., 2015 Oncogene 34:2426

- CLL cellen **delen** alleen in lymfeklieren, beenmerg en milt, **niet** in het bloed!
- Als die niet-delende CLL cellen te lang in het bloed blijven gaan ze **dood**!



Ibrutinib remt hechting (adhesie) en migratie (“homing“) van CLL en mantelcel lymfoom cellen in

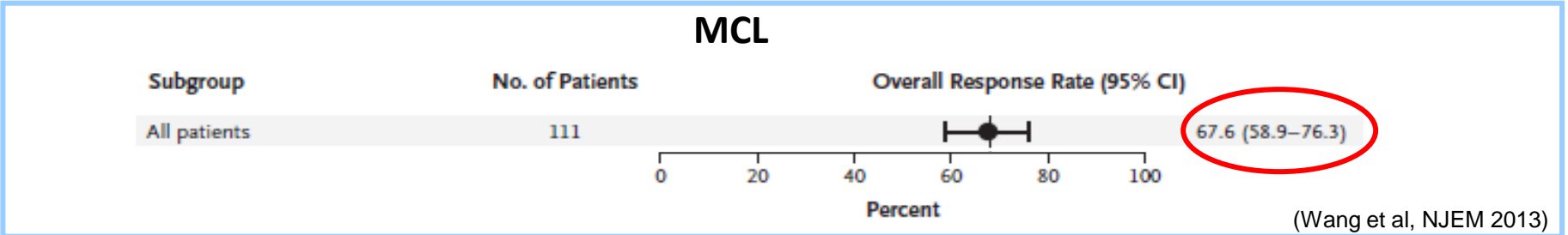
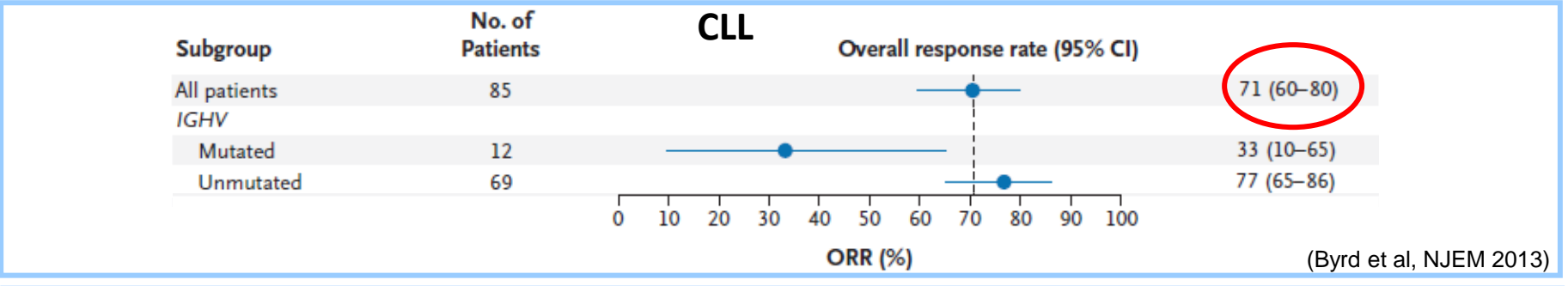
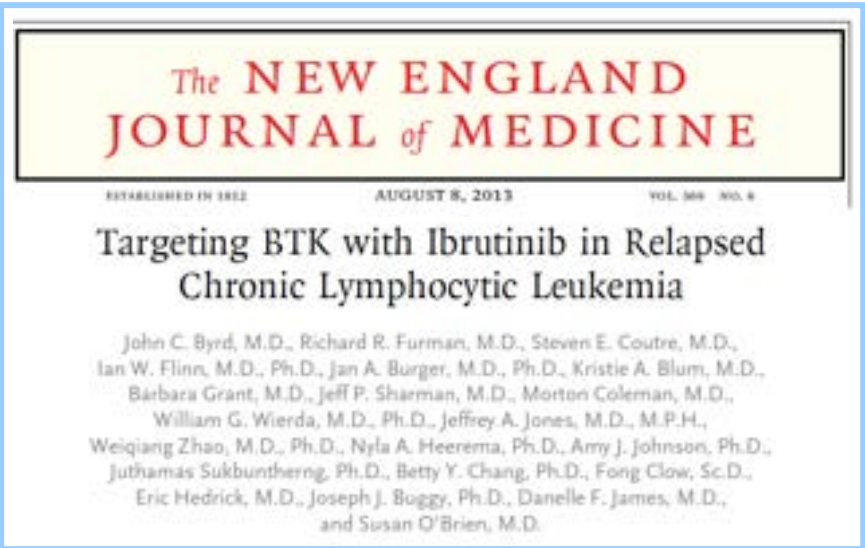


CLL: de Rooij et al., 2012 Blood 119

MCL: Chang et al., 2013 Blood 122
de Rooij et al., 2015 Blood 125
WM: de Rooij et al., 2016 Haematologica

Effectief als monotherapie, maar ook combinatie therapie (bijv. met Rituximab of Venetoclax): maligne B cellen zijn beter bereikbaar en kwetsbaarder!!

Uitzonderlijk hoge respons voor monotherapie in CLL en MCL (fase 2 met **Rel./Refr.** patienten)



FDA goedkeuring (11-2013): Imbruvica

9-2013: Ibrutinib received FDA “Breakthrough Therapy Designation” (= fast track) for treatment of MCL, CLL, and WM



- 11-2013: **FDA approval** for MCL after prior therapy
- 2-2014:and for relapsed CLL (or with 17p deletion)
- 1-2015:and as first treatment specifically for WM
- 3-2016:and as first-line treatment for CLL
- 1-2017:and as first treatment specifically for MZ lymphoma

Nature Med. 2013



Micromilieu-afhankelijkheid: de Achilleshiel van B cel maligniteiten

Het thuisloos maken als therapeutische strategie:

- Effectiever dan het remmen van slechts 1 van vele (!) groei signalen.
- Onafhankelijk van (primaire) genetische transformerende mutaties, welke vaak slechts in een (kleine) subgroep van patiënten aanwezig is.

Voordelen: breder toepasbaar, minder ongevoeligheid!



Achilles was toch wel bang dat zijn zwakke plek ooit ontdekt zou worden.

Fundamenteel onderzoek

Laboratorium



toepasbare behandeling

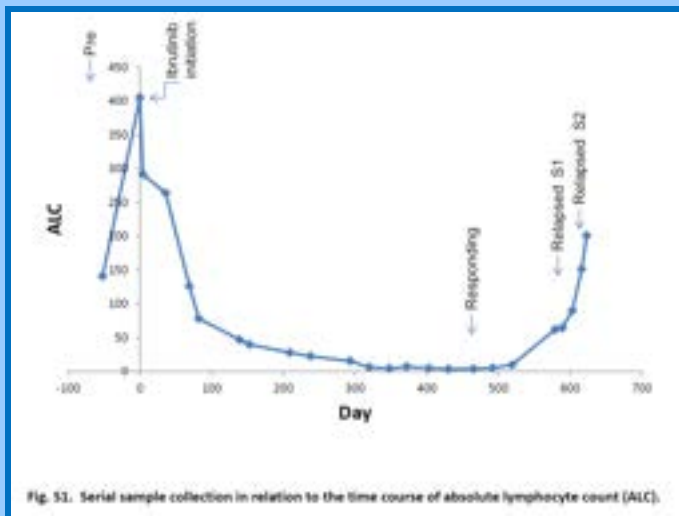
Kliniek/patienten

Echter:

**~ 30% van de CLL en MCL patienten
reageert niet op ibrutinib**

+

**Na langdurige ibrutinib-behandeling wordt
~20% van de CLL en MCL patiënten
resistent (door mutaties in BTK en PLCg2)!**



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Resistance Mechanisms for the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib

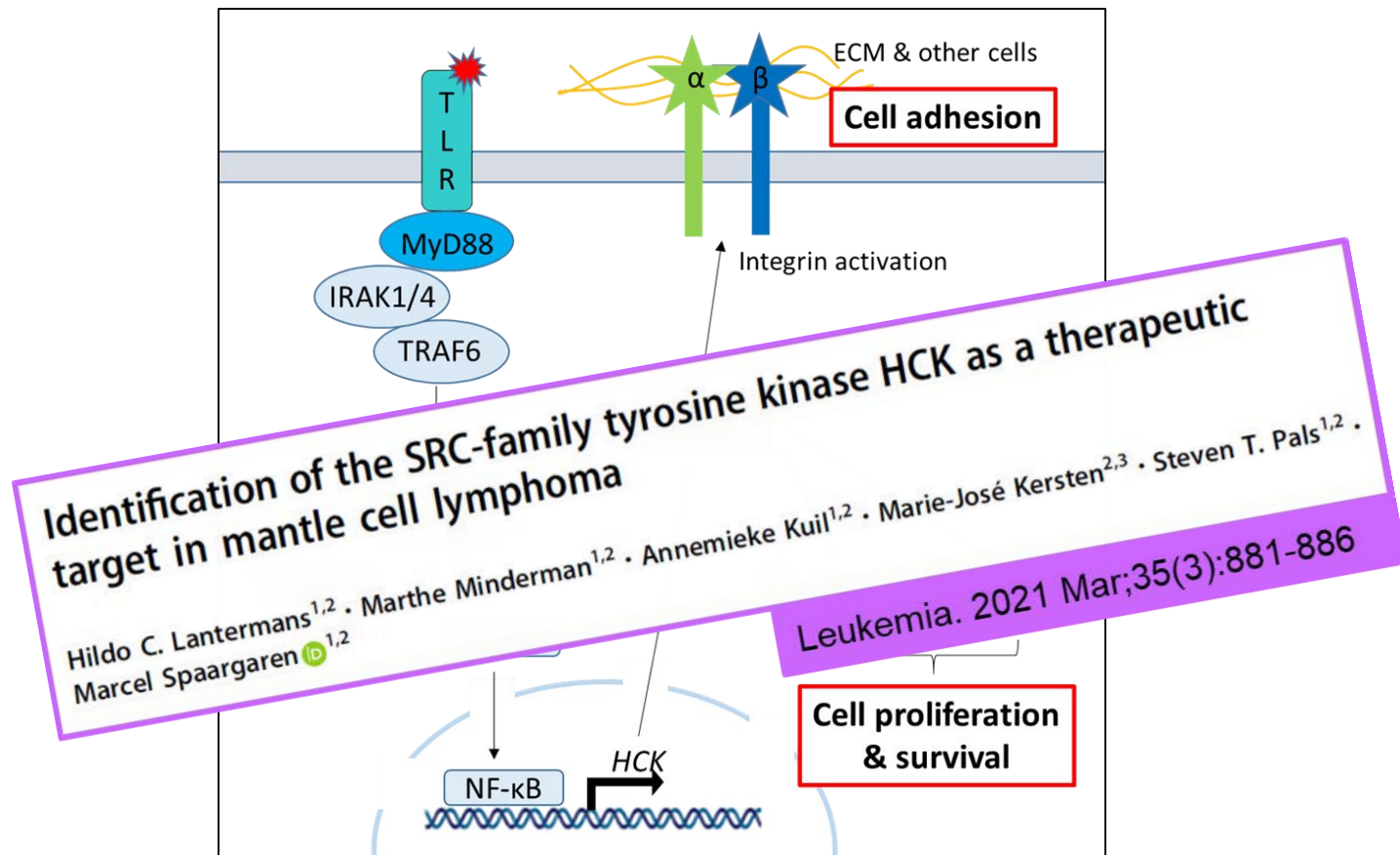
Jennifer A. Woyach, M.D., Richard R. Furman, M.D., Ta-Ming Liu, M.S., Hatice Gulcin Ozer, Ph.D., Marc Zapatka, Ph.D., Amy S. Ruppert, M.A.S., Ling Xue, Ph.D., Daniel Hsieh-Hsin Li, Ph.D., Susanne M. Steggerda, Ph.D., Matthias Versele, Ph.D., Sandeep S. Dave, M.D., Jenny Zhang, B.S., Ayse Selen Yilmaz, M.S., Samantha M. Jaglowski, M.D., M.P.H., Kristie A. Blum, M.D., Arletta Lozanski, M.S., Gerard Lozanski, M.D., Danelle F. James, M.D., Jacqueline C. Barrientos, M.D., Peter Lichter, Ph.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Joseph J. Buggy, Ph.D., Betty Y. Chang, Ph.D., Amy J. Johnson, Ph.D., and John C. Byrd, M.D.

Is er een oplossing voor primaire en verkregen resistentie?

**Identificatie van nieuwe targets/remmers
.... en ontwikkeling van combinatietherapie!!**



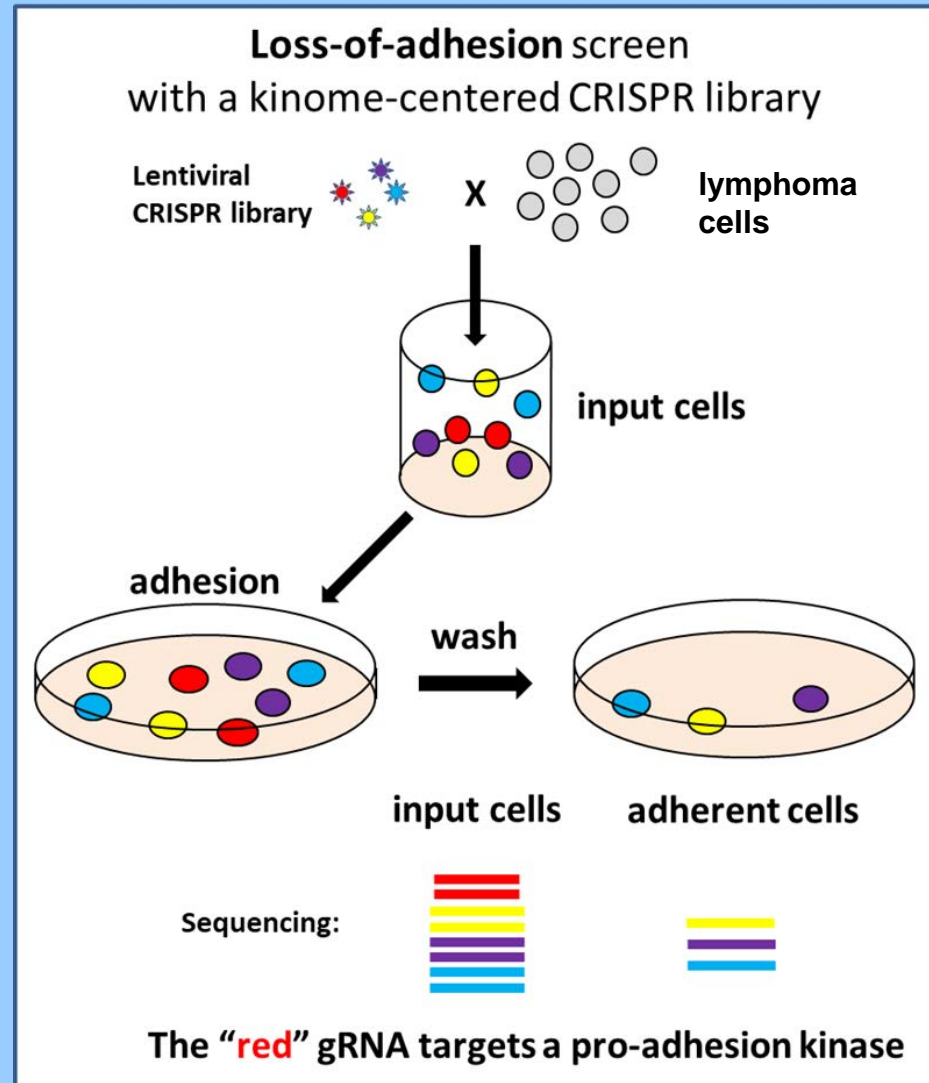
Identificatie van het eiwit **HCK** als nieuw target voor therapie in **mantelcel lymfoom**



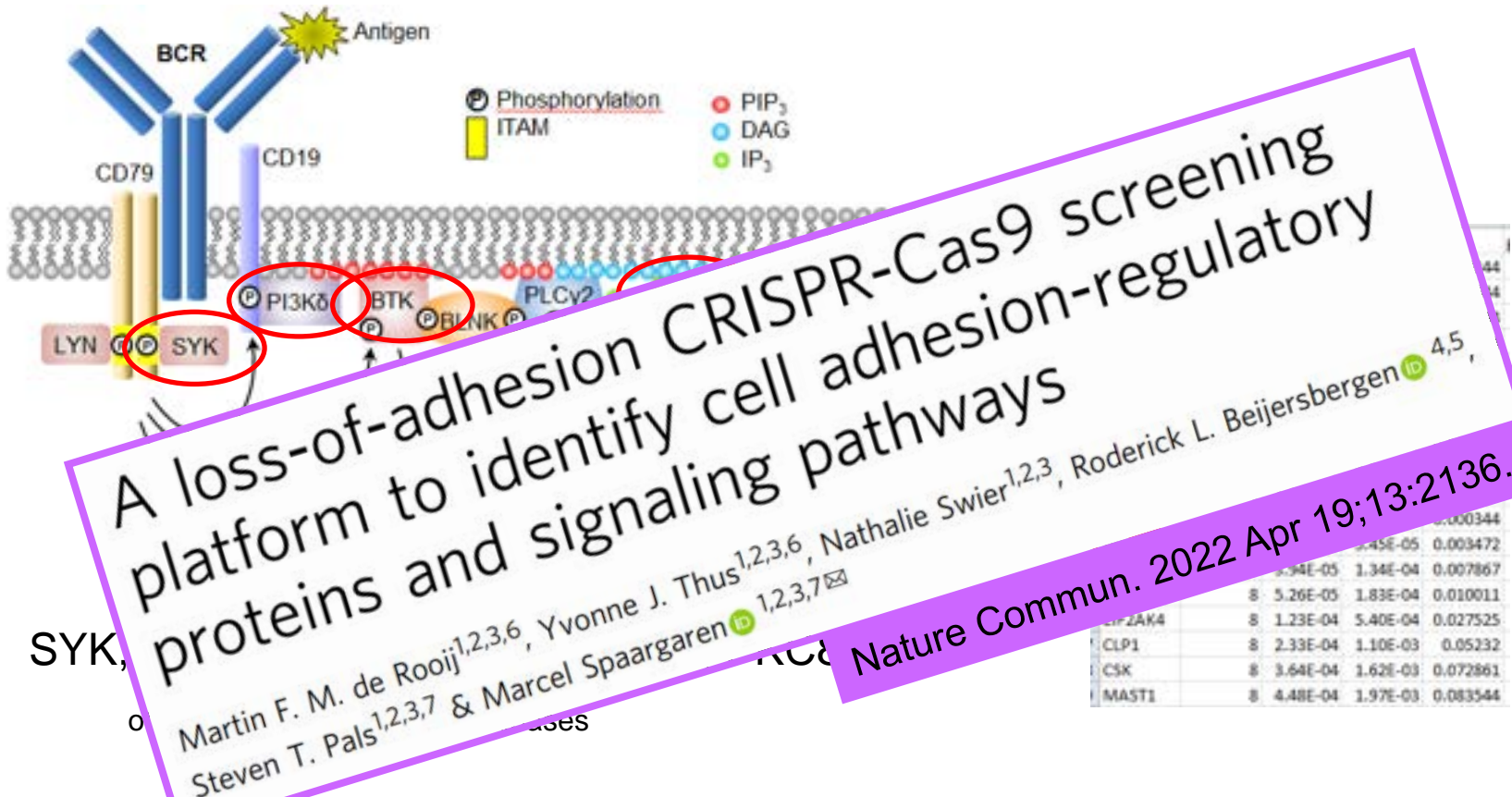
**Verdere ontwikkeling: HCK-BTK remmer KIN-8194!
ook voor grootcellig B-cel lymfoom en Waldenström
(klinische studies starten volgend jaar in VS)**

Identificatie van andere eiwitten in de lymfoom cel waarvan de remming de hechting/adhesie van de cellen in de lymfeklier remt

Hoe dan?



'Loss-of-adhesion CRISPR screen': BCR-gereguleerde adhesie van lymfoom cellen



**Meerdere eiwitten zijn geïdentificeerd als
nieuwe targets voor therapie (hechtings-remmers)**

Kunnen we zo'n 'CRISPR screen' nog ergens anders voor gebruiken?

De BCL2-remmer **venetoclax** wordt succesvol toegepast voor behandeling van CLL en AML.

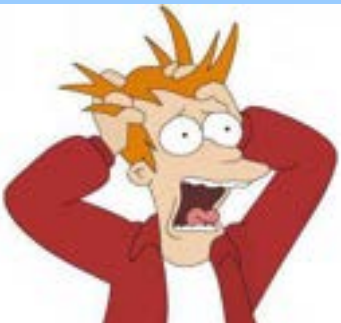
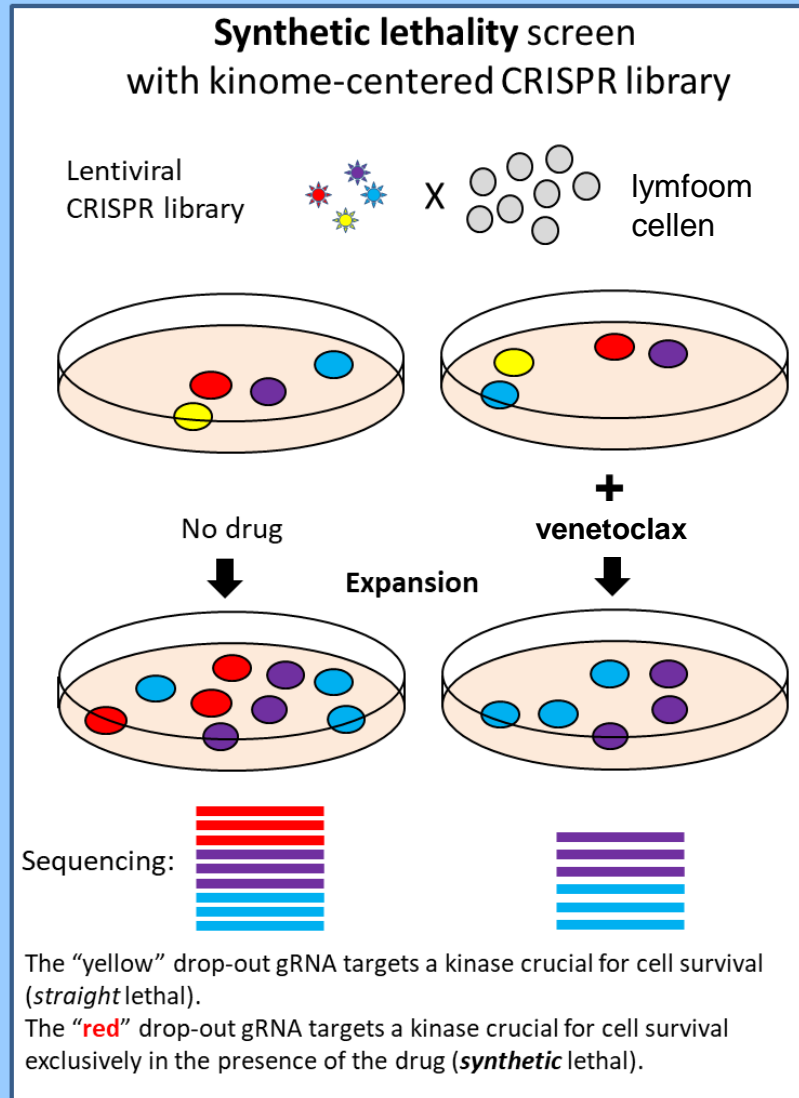
Er lopen ook klinische studies voor mantelcel lymfoom, echter.... een groot deel van de MCL patienten is of wordt resistent tegen venetoclax

Kunnen we dat verbeteren?

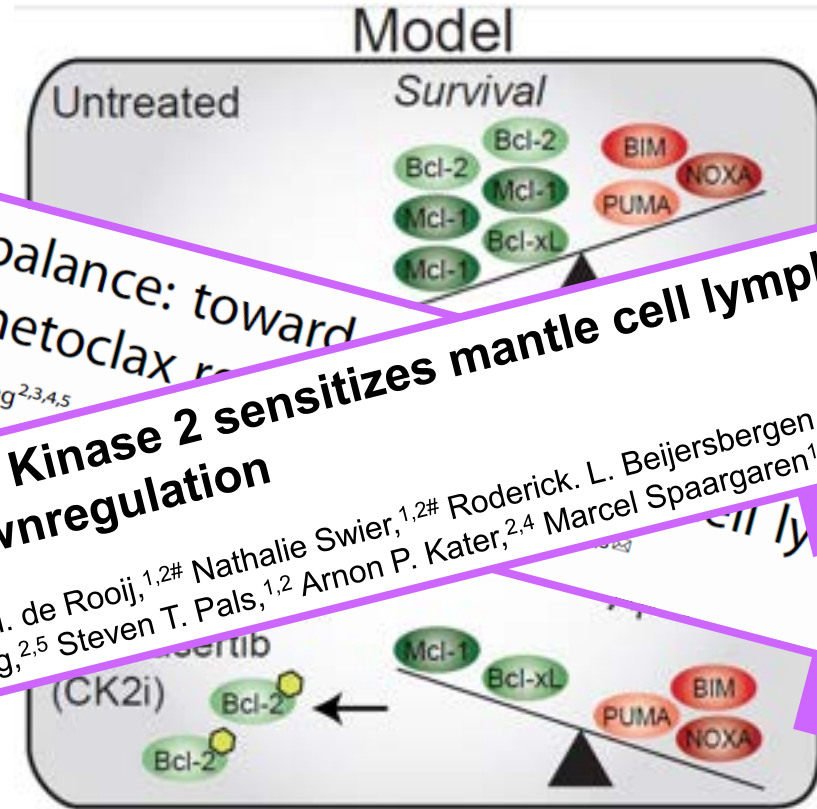


'Drug sensitizer CRISPR screen'

Identificatie van eiwitten in de lymfoom cel waarvan de remming, in combinatie met venetoclax, de cellen (beter) doodt.



Remming van het eiwit **CK2** maakt MCL cellen gevoeliger voor venetoclax



Tipping the balance: toward overcome venetoclax

Yvonne J. Thus^{1,2,3}, Eric Eldering^{2,3,4,5}

Inhibition of Casein Kinase 2 sensitizes mantle cell lymphoma through MCL-1 downregulation

Yvonne J. Thus,^{1,2} Martin F.M. de Rooij,^{1,2#} Nathalie Swier,^{1,2#} Roderick L. Beijersbergen,³ Jeroen E.J. Guikema,^{1,2} Marie-José Kersten,^{2,4} Eric Eldering,^{2,5} Steven T. Pals,^{1,2} Arnon P. Kater,^{2,4} Marcel Spaargaren^{1,2,*}

Haematologica in press

Leukemia 2022

De CK2 remmer **Silmitasertib** blijkt klinisch veilig

Dept of Pathology
Amsterdam UMC
University of Amsterdam



Amsterdam UMC
Universitair Medische Centra

Involved former lab members:

Esther Beuling, David de Gorter,
Nathalie Swier

Current lab members:

Sander Joosten

Leonie Gruneberg

Annemieke Kuil

Martin de Rooij

Willem Kraan

Hildo Lantermans

Marthe Minderman

Yvonne Thus

Fangxue Ma

Britt van der Swaan

Steven Pals



primary CLL, MCL, MM

Eric Eldering, Arnon Kater,

Marie-Jose Kersten

*Depts. of Experimental Immunology and
Hematology, AMC, the Netherlands*

CRISPR library screens:

Roderick Beijersbergen

René Bernards

*Division of Molecular Carcinogenesis
NKI, Amsterdam, the Netherlands*

primary MCLs

Lydia Visser, Anke van den Berg

*Dept. of Pathology and Med. Biology,
UMCG, Groningen, the Netherlands*

Ibrutinib

Joe Buggy

Betty Chang

*Pharmacyclics,
Sunnyvale CA, USA*



**All patients participating in the clinical trials
and providing primary material!!**