



LYMMCARE

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER
AMSTERDAM

<http://www.lymmcare.nl/>

Hoe krijgen we kankercellen dood

Eric Eldering, afdeling Experimentele Immunologie, AMC

1. Het verschil tussen normaal weefsel en kankercellen
2. Met medicijnen willen we dit verschil uitbuiten
3. Chemotherapie werkt, maar: **bijwerkingen en nadelen**
4. Wat is gerichte celdood of apoptose
5. Een nieuw type medicijn gericht op directe celdood
6. Perspectief voor de toekomst

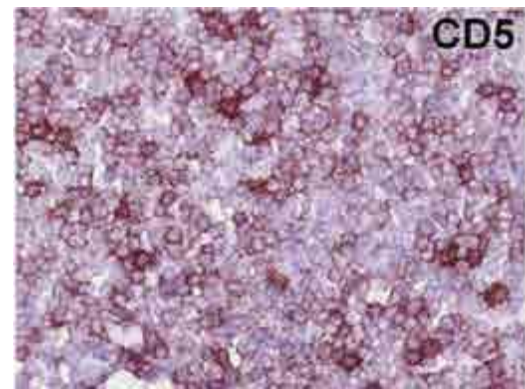
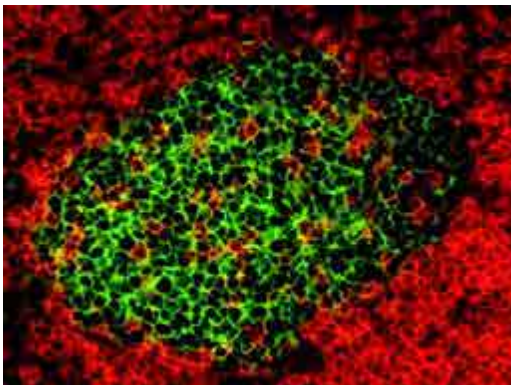
Het verschil tussen normaal weefsel en kankercellen

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



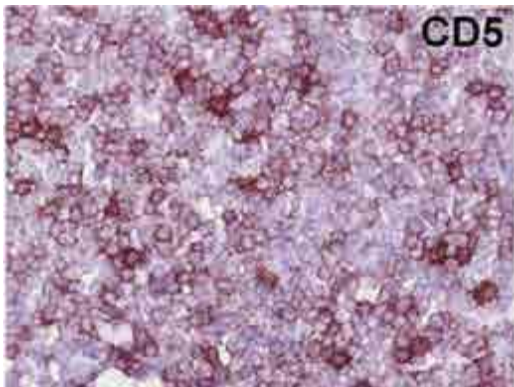
Met medicijnen willen we dit verschil uitbuiten

Kankercellen

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

Doelwit van therapie

- Delende cellen, DNA replicatie
- chemotherapeutica geven DNA schade of replicatie stress
- Kankercellen hebben slechts een klein beetje nodig om dood te gaan, maar...
- Ze passen zich aan – nieuwe mutaties
- Worden resistent voor therapie



Het onderscheid is moeilijk: **bijwerkingen**

Chemotherapie werkt als
een ongeleid projectiel



Gerichte therapie is
waar we naar streven



Ondanks grote staat van dienst van
chemotherapie

Bijwerkingen

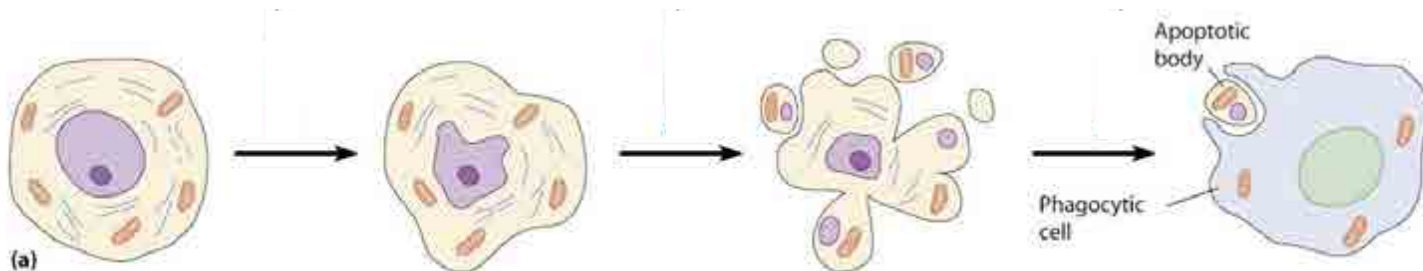
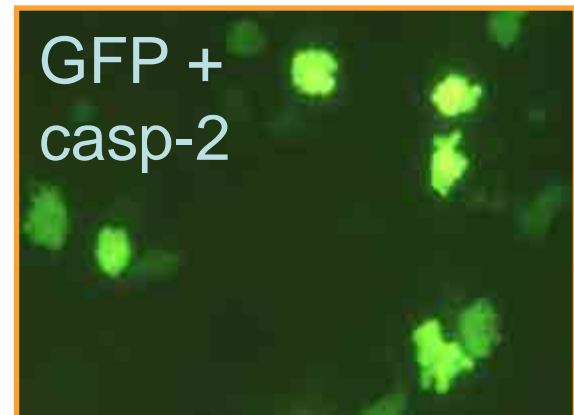
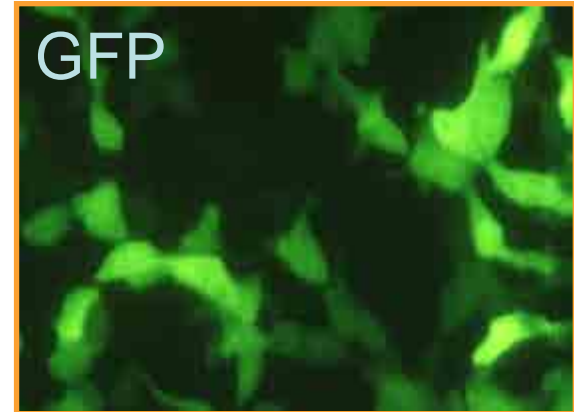
Resistentie

Even een kleine zijstap

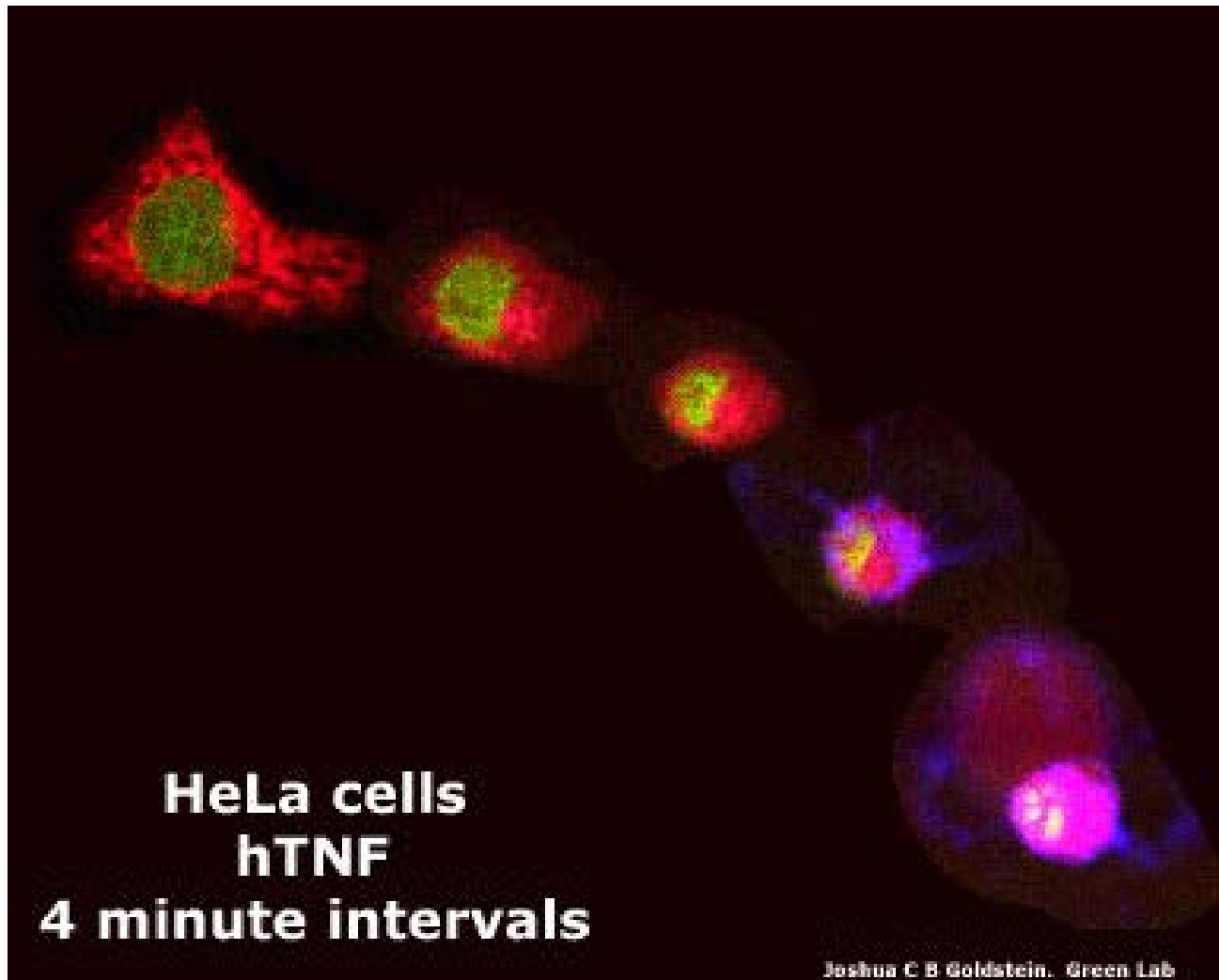


Wat is gerichte celdood of apoptose

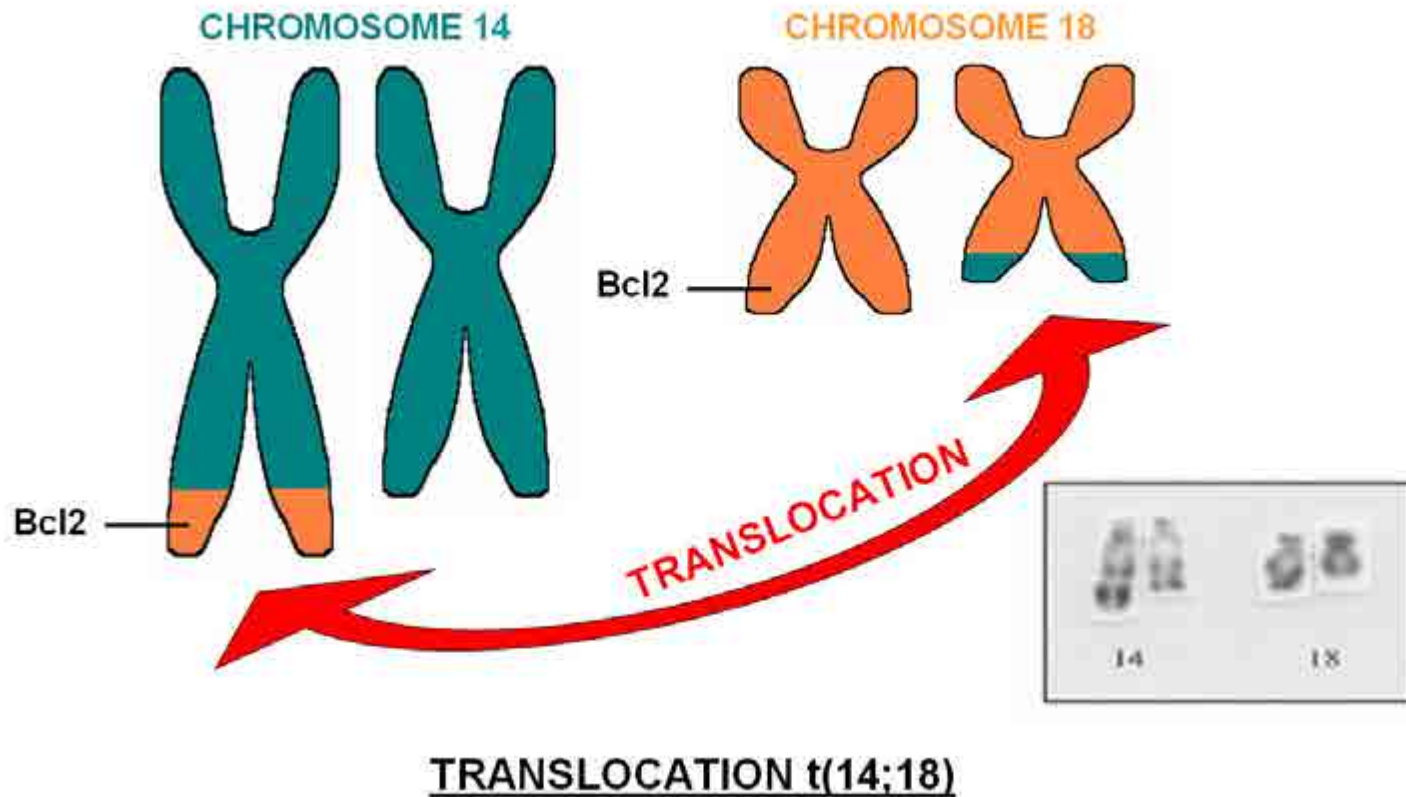
- Een gereguleerd proces om ongewenste cellen te verwijderen
- Prikkel, beslissing, uitvoering in de cel
- Afbraak van de cel van binnenuit
 - kern, cel organellen, membraan
- Opruimen van het afval door omliggend weefsel
- Defecte apoptose resulteert in ziekte



Apoptose in het laboratorium



Het beroemde geval Bcl-2



Bcl-2 is een oncogen

- Kan vorming kanker vergemakkelijken
- De meeste oncogenen zetten de celdeling aan
- Bcl-2 echter niet
- Het remt de celdood, oftewel apoptose
- En zorgt er mede voor dat kankercellen stress kunnen weerstaan en overleven
- **Verstoorde apoptose is een kenmerk van kankercellen**

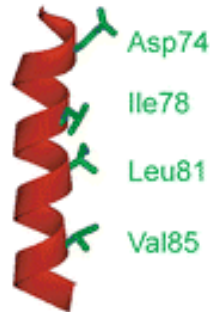
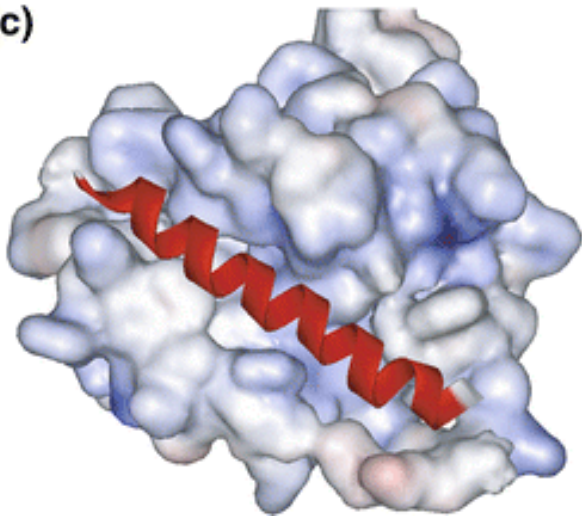
Apoptose als doelwit voor medicijnen

- Kankercellen hebben maar een klein zetje nodig om dood te gaan
- Maar het Bcl-2 eiwit houdt dit tegen...
- Kunnen we de functie van Bcl-2 remmen?

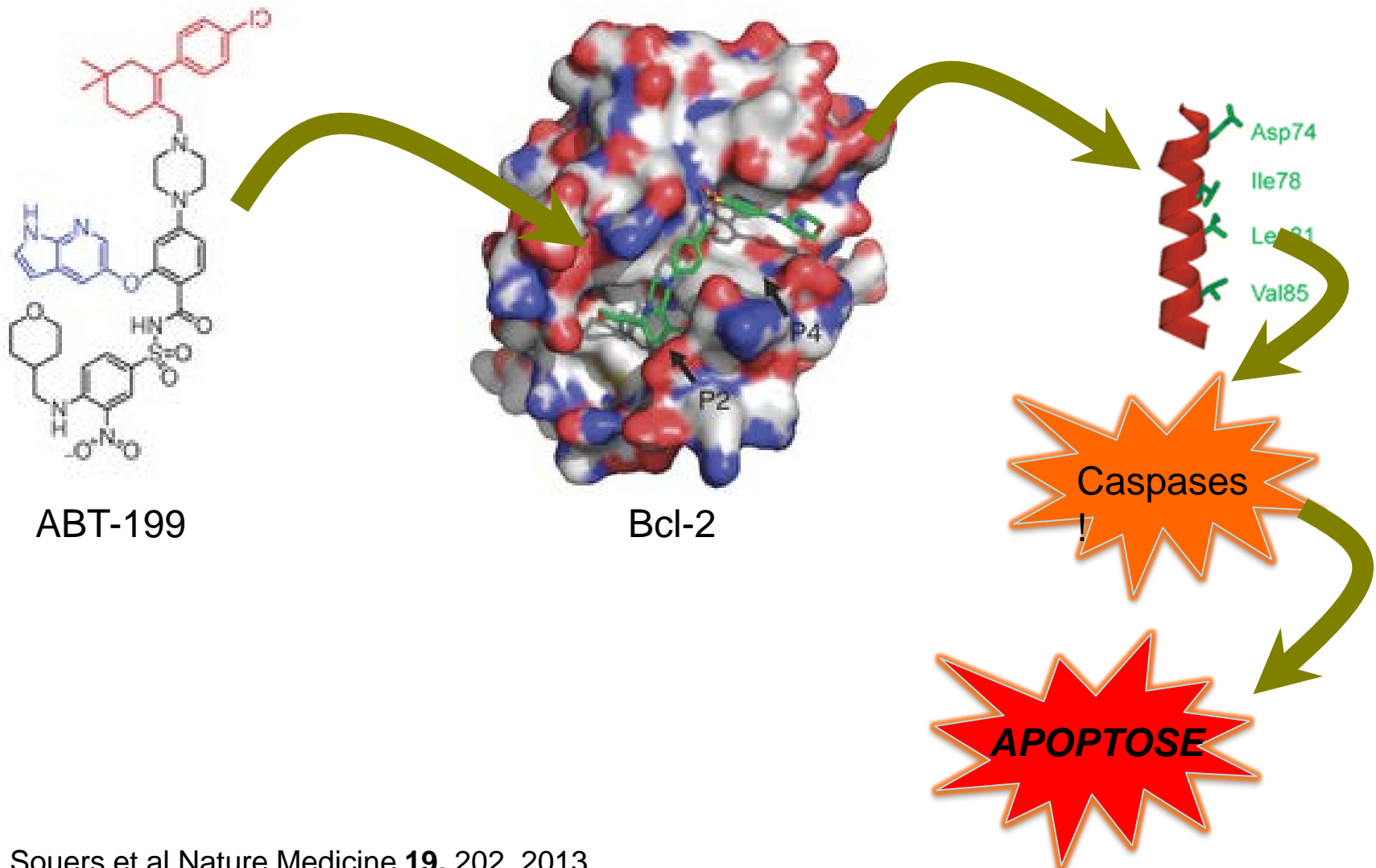
- Ja! In 2013 is een nieuw middel beschreven: ABT-199

Yin/Yang complex: Bcl-2 houdt pro-apoptotische eiwitten in een houdgreep

(c)



De molecuulstructuur van Bcl-2. ABT-199 past er precies in en verbreekt de houdgreep



Terug naar de kankercellen



Recent succes met ABT-199

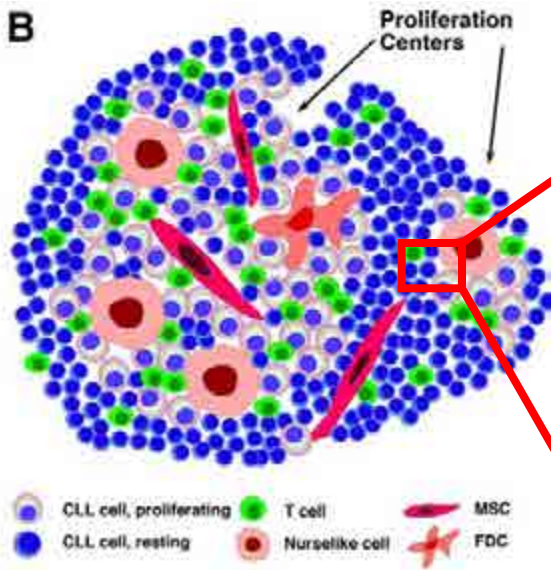
- In CLL en SLL in klinische trials (studies)
- Diverse ander hematologische tumoren
- Solide tumoren

- Dagelijks dosering per pil
- Geen ernstige bijwerkingen

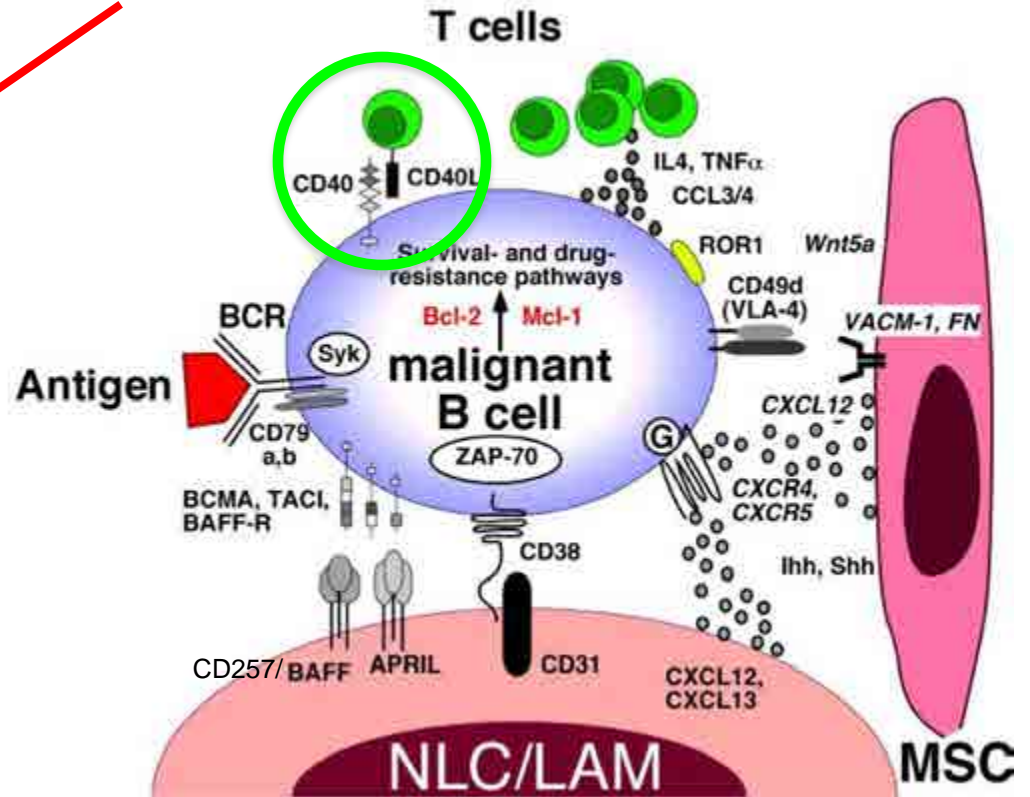
De veranderde blik op CLL: Langzame
opruiming van 'niet delende' cellen?



CLL en de multicellulaire samenleving



CLL cellen (blauw) woekeren in de lymfeklier



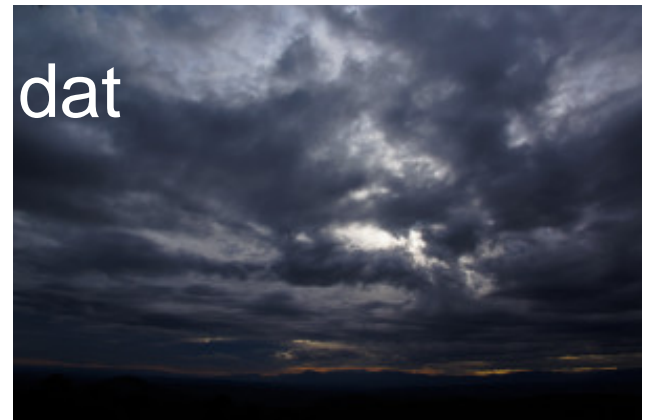
Ingezoomd op 1 CLL cel en alle ondersteunende cellen eromheen

Een blik op het heden

- Naast chemotherapie zijn er nieuwe veelbelovende medicijnen ontwikkeld



- Donkere wolk aan de horizon is dat leukemie cellen ook hiertegen resistentie kunnen ontwikkelen



Perspectief op de toekomst



Combinatie therapie!

- Het goede van chemotherapie **combineren** met de nieuwe, meer gerichte middelen
- Ibrutinib verdrijft kankercellen uit hun schuilplek
- ABT-199 maakt ze snel dood
- Geen gelegenheid om resistentie te ontwikkelen

Dank voor uw aandacht





LYMMCARE

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER
AMSTERDAM

<http://www.lymmcare.nl/>