



LYMMCARE

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER
AMSTERDAM

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

Nieuwe medicijnen voor CLL; alleen maar zonneshijn of ook donkere wolken?

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. Zijstap naar gerichte celdood of apoptose
5. Nieuw medicijnen voor CLL – veelbelovend, maar...
6. Perspectief voor de toekomst

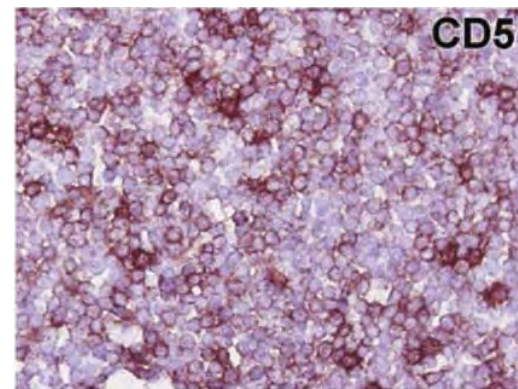
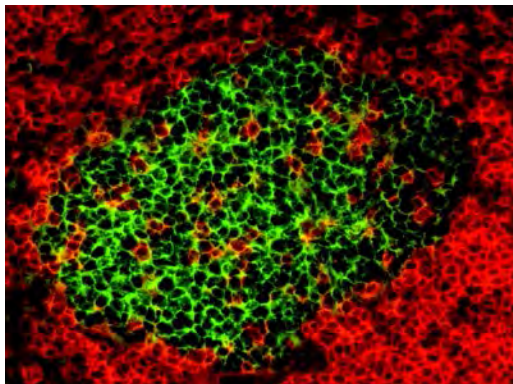
Het verschil tussen normaal weefsel en kankercellen

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



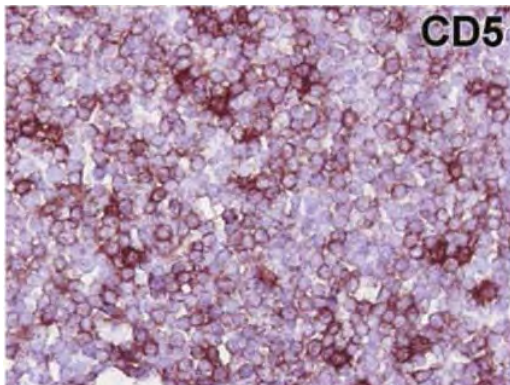
Met medicijnen willen we dit verschil uitbuiten

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 zetje 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



Fase 1 Chemotherapie, grote staat van dienst van chemotherapie, maar...

Bijwerkingen

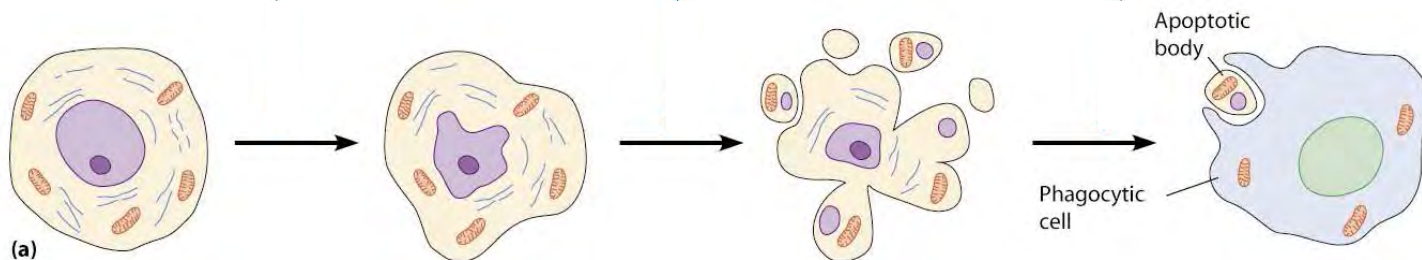
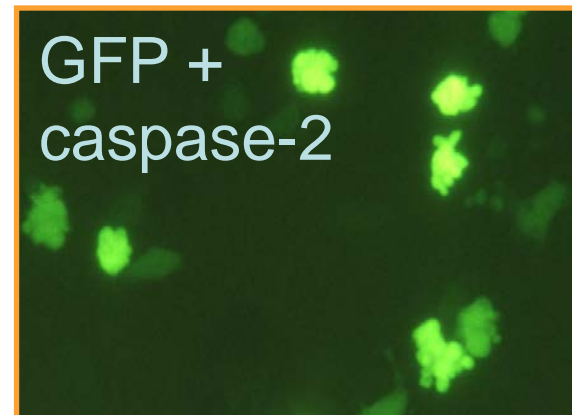
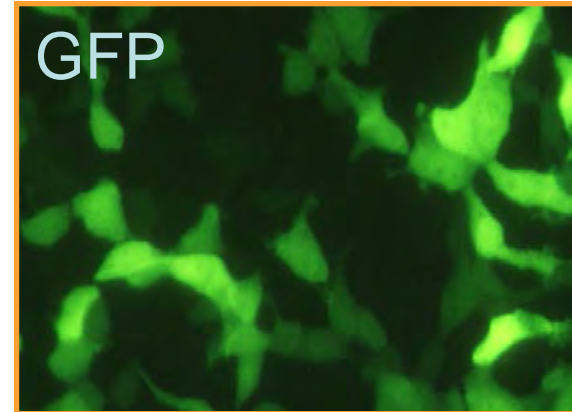
Resistentie

Voordat we naar fase 2 gaan,
even een kleine zijstap

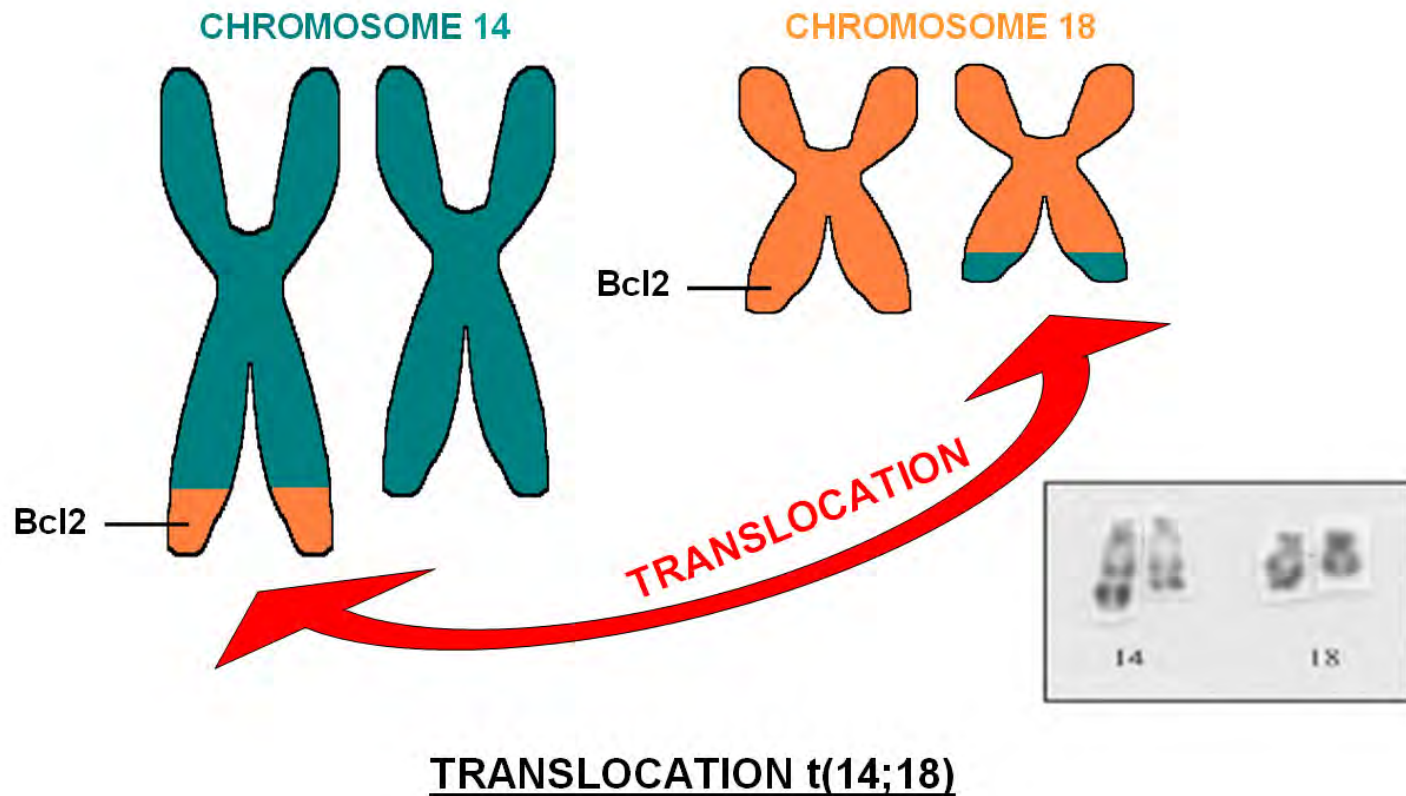


Wat is gerichte celdood of apoptose

- 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



Het beroemde geval Bcl-2



Bcl-2 is een oncogen

- Kan ontstaan van kanker vergemakkelijken
- De meeste oncogenen zetten aan tot celdeling
- Bcl-2 echter niet
- Het remt de celdood, oftewel apoptose
- Hierdoor kunnen kankercellen makkelijker overleven
- **Verstoorde apoptose is een kenmerk van kankercellen**

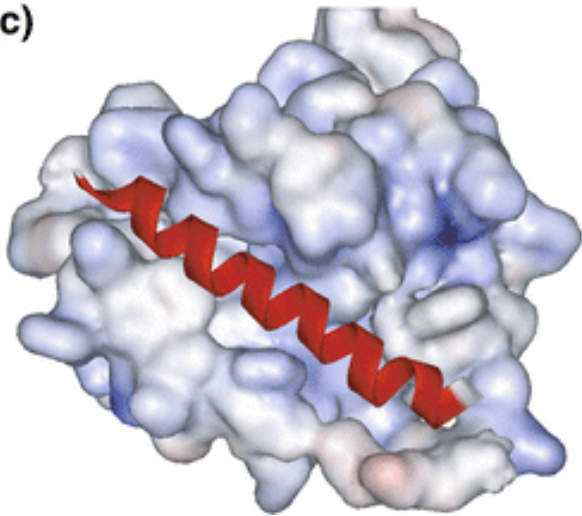
Apoptose als doelwit voor medicijnen

- 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?

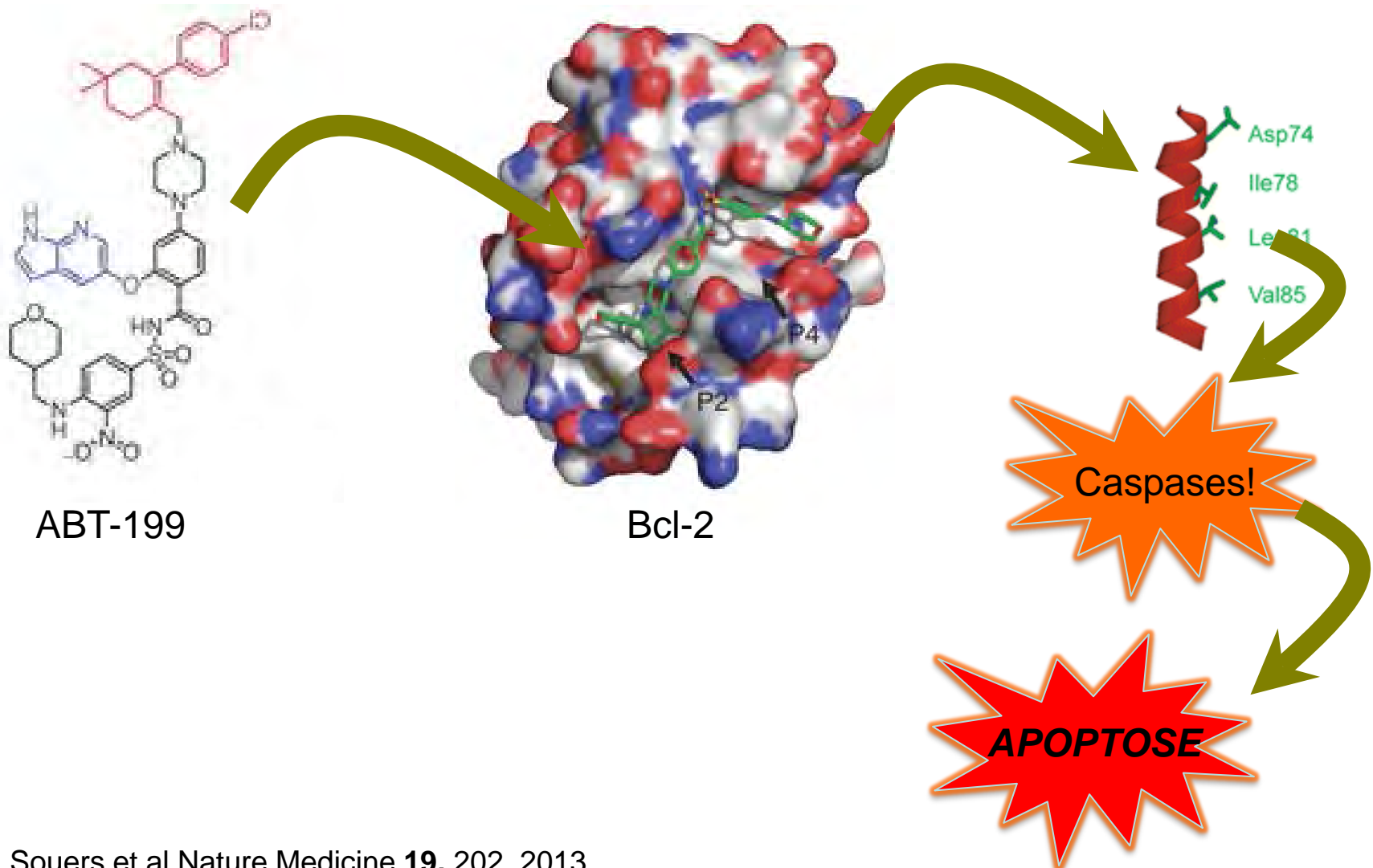
- Ja! In 2013 is een nieuw middel beschreven: ABT-199

Yin/Yang complex: Bcl-2 houdt celdood eiwit in een houdgreep

(c)



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



Terug naar de kankercellen

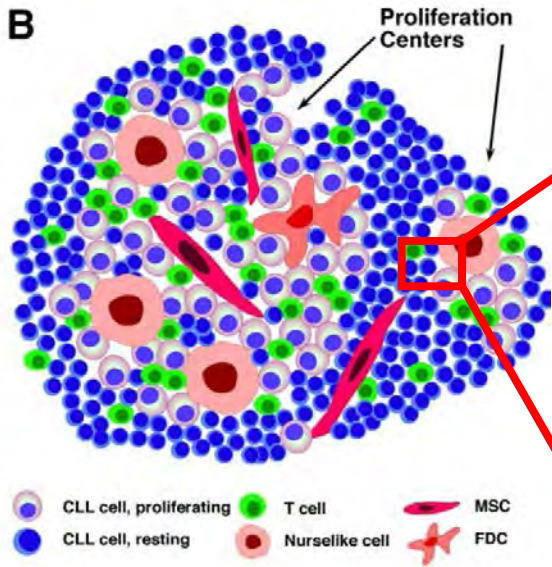


Fase 2. Het succes van ABT-199 (Venetoclax)

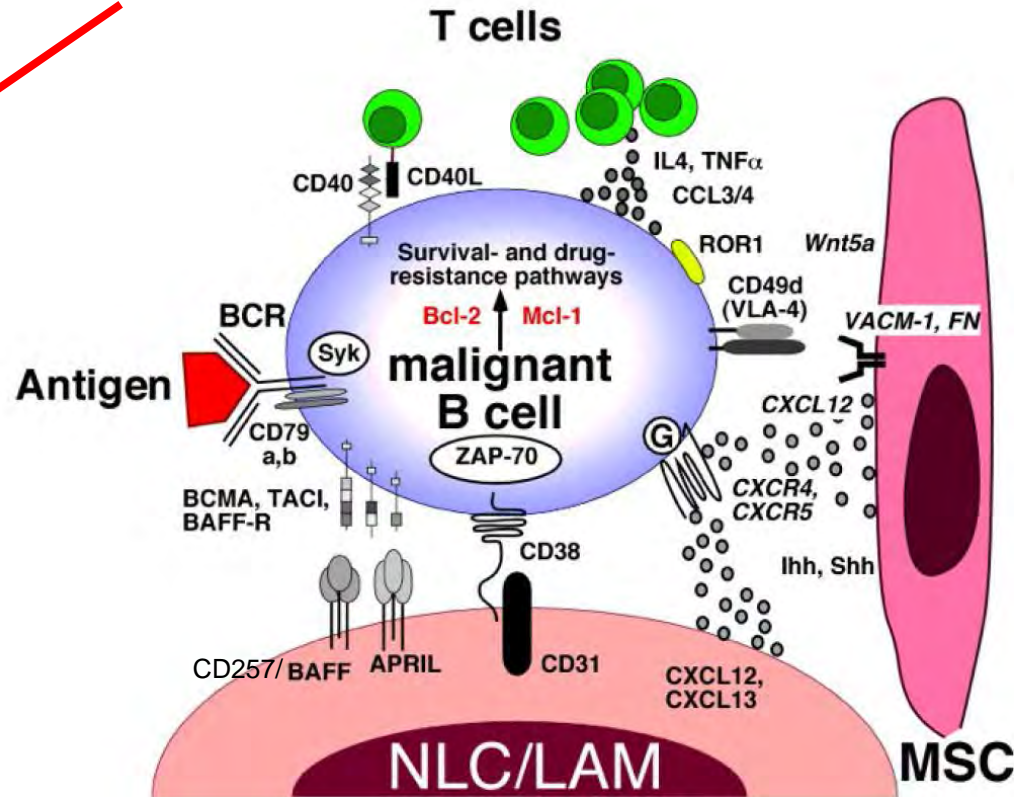
- Goedgekeurd in 2016 voor CLL
- Werkt goed bij chemoresistentie
- Dagelijkse dosering per pil
- Geen ernstige bijwerkingen

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

Succesverhaal 2: CLL en de multicellulaire samenleving



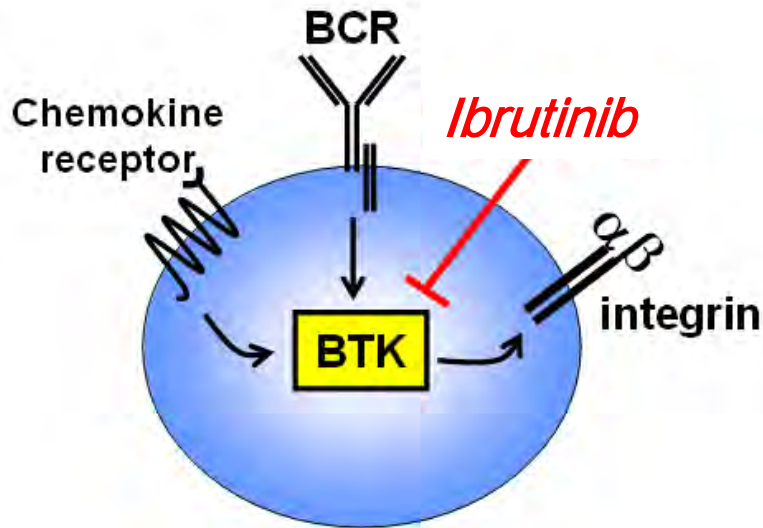
CLL cellen (blauw)
woekeren in de lymfeklier



Ingezoomd op 1 CLL cel en alle
ondersteunende cellen eromheen

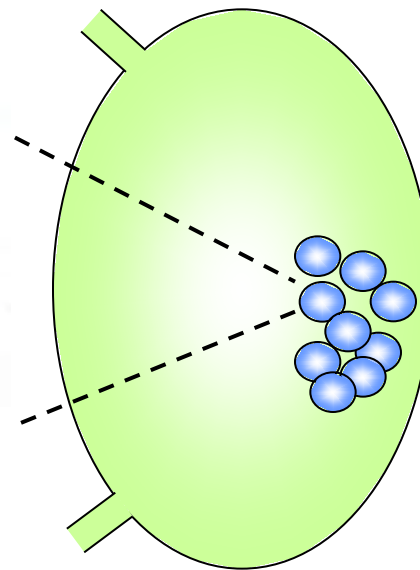
Het medicijn Ibrutinib verdringt de cellen uit de klieren

Kwaadaardige B-cel



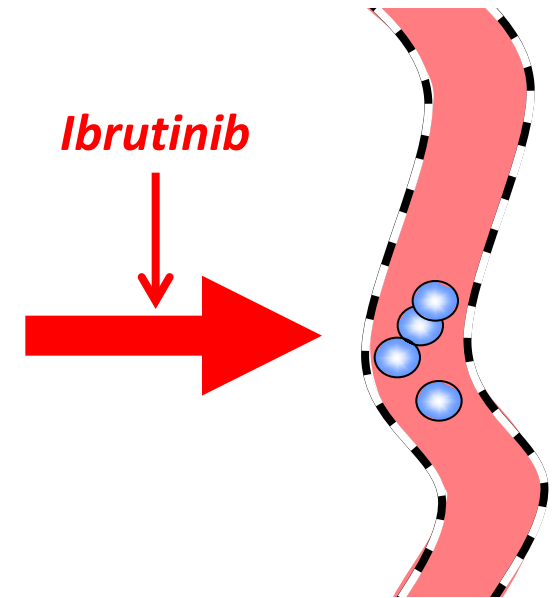
Hechting

Lymfeknoep



Overleving en Deling

Bloedbaan



Apoptose (Celdood)

Fase 2. Het succes van Ibrutinib

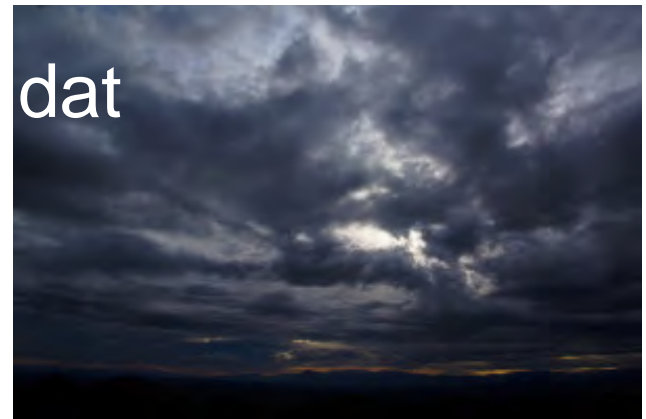
- Goedgekeurd in 2015 voor CLL
- Werkt goed bij chemoresistentie
- Dagelijkse dosering per pil
- Soms bijwerkingen
- *Bij een deel van de patiënten komt de CLL terug...*

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



Resistentie... Kan ook optreden tegen gerichte middelen

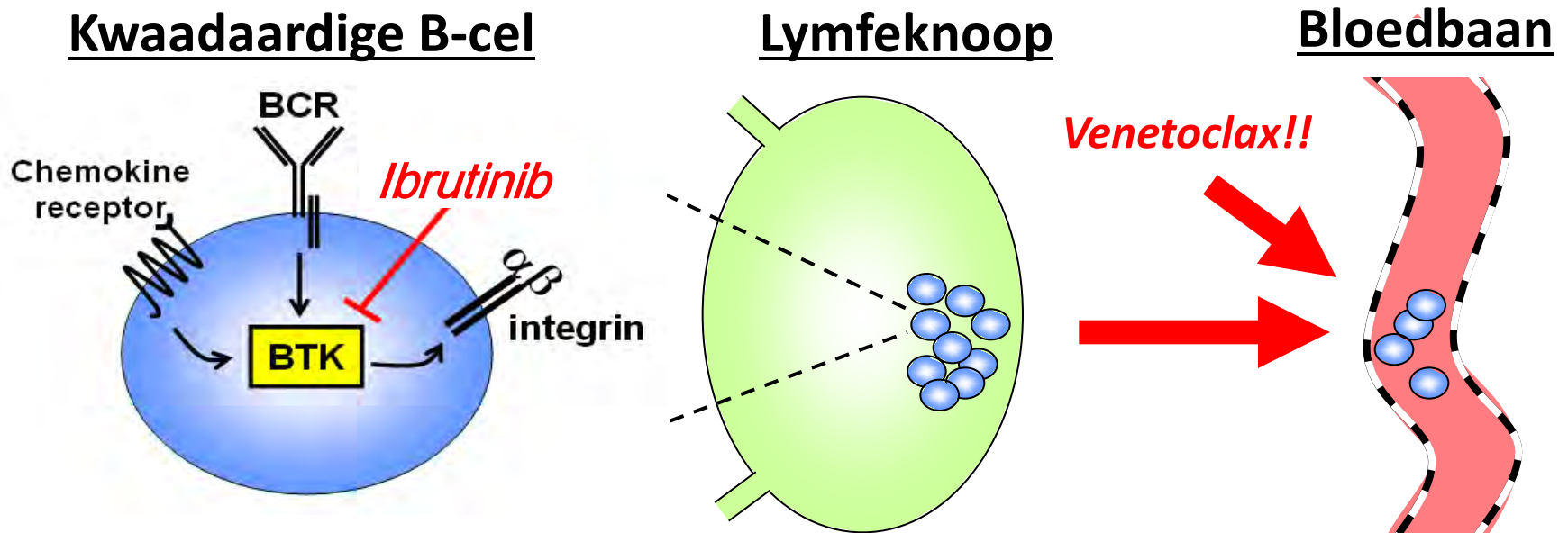


Perspectief op de toekomst



Fase 3: Combinatie therapie!

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



Fase 3: nieuwe middelen!

- Voorheen: Chemotherapie
- Nu: Ibrutinib en Venetoclax
- Toekomst:
 - Nieuwe combinaties
 - Nieuwe medicijnen (laboratorium fase)
 - Immuno therapie

Dank voor uw aandacht



Alexander Leeksma, Erik Slinger, Iris de Weerd, Jenkay Chen, Sanne Tonino, Fabio Brocco, Hanneke ter Burg, Wishal Pahlad, Ingrid Derks, Anne Martens, Julie Dubois, Eric Eldering, Rianne van der Windt, Tom Hofman, Dieuwertje Luijks, Arnon Kater, Armando van Bruggen, Haidar Kasem, Raquel Delgado
Niet op foto; Marie- José Kersten, Marco Haselager



LYMMCARE

LYMPHOMA AND MYELOMA CENTER
AMSTERDAM

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