

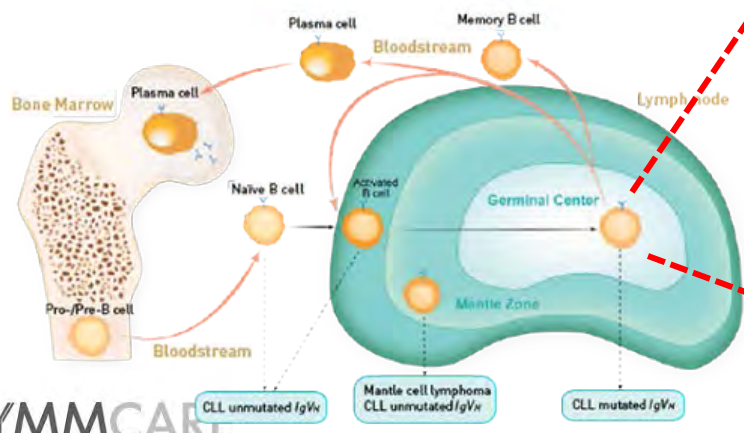
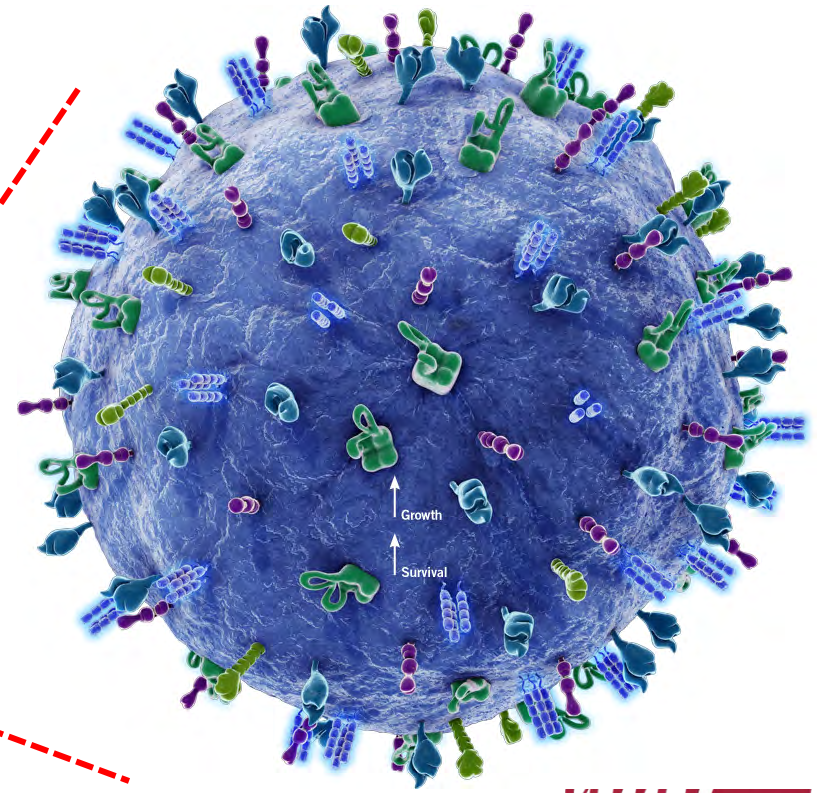
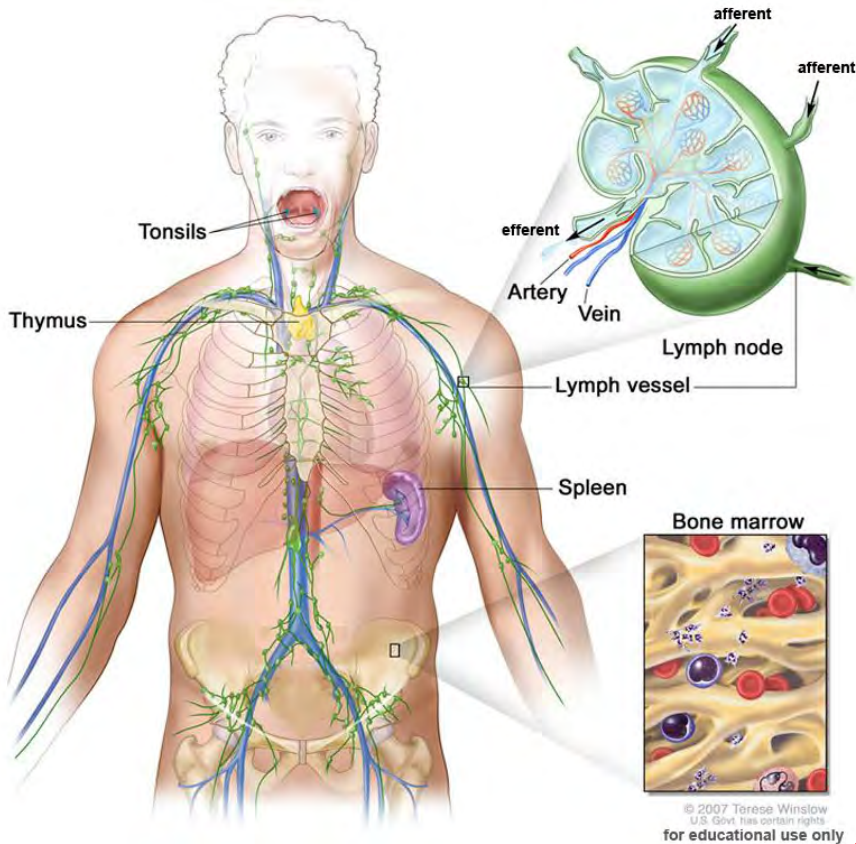
# LYMMCARE symposium

## Het remmen van hechting van kankercellen in de lymfeklier als therapie

Hildo Lantermans

Marie José Kersten, Steven Pals & Marcel Spaargaren

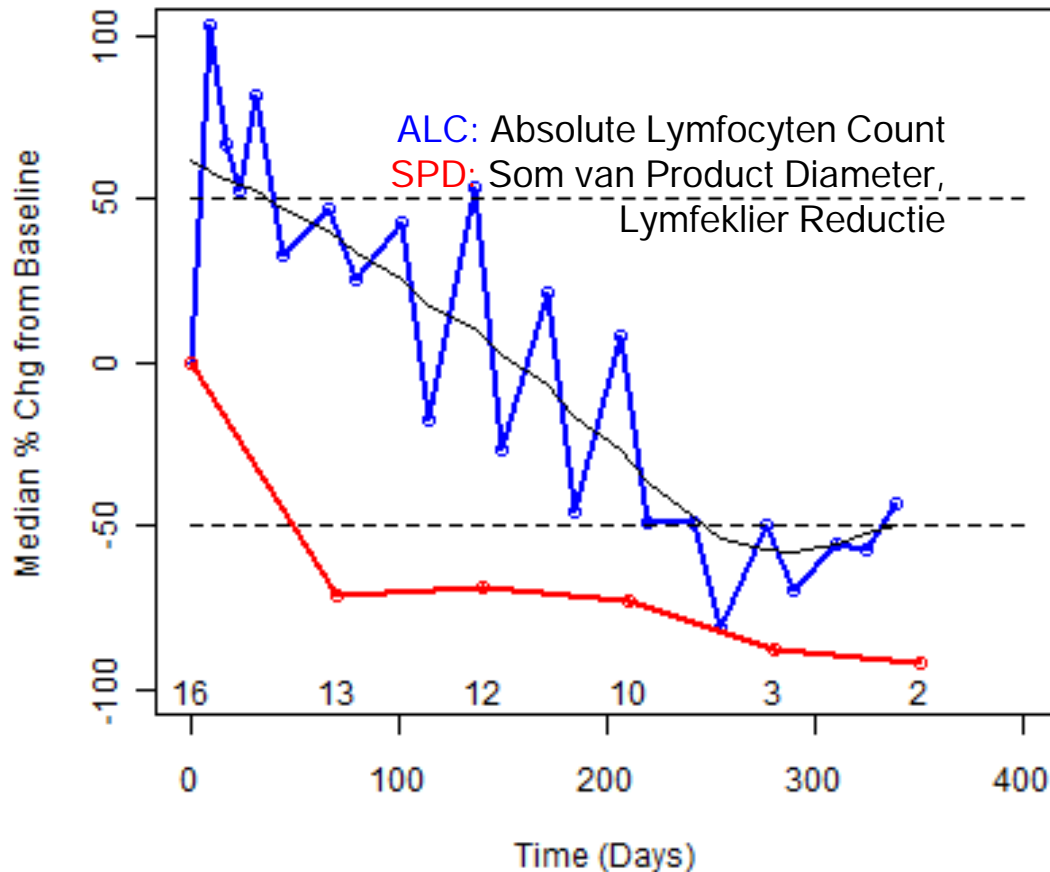
Mens bestaat uit meer dan 3 biljoen cellen en honderden celtypen



# Lymfeklierkanker

- **Meer dan 60 subtypes van lymfeklierkanker**
  - **Ontstaan bijna altijd uit B-cellen (net als leukemie en ziekte van Kahler!)**
- **B-cellen zijn zeer belangrijk in het immuunsysteem**
  - **Ze zorgen voor herkenning van lichaamsvreemde stoffen en de bestrijding hiervan**

# Ibrutinib in patiënten

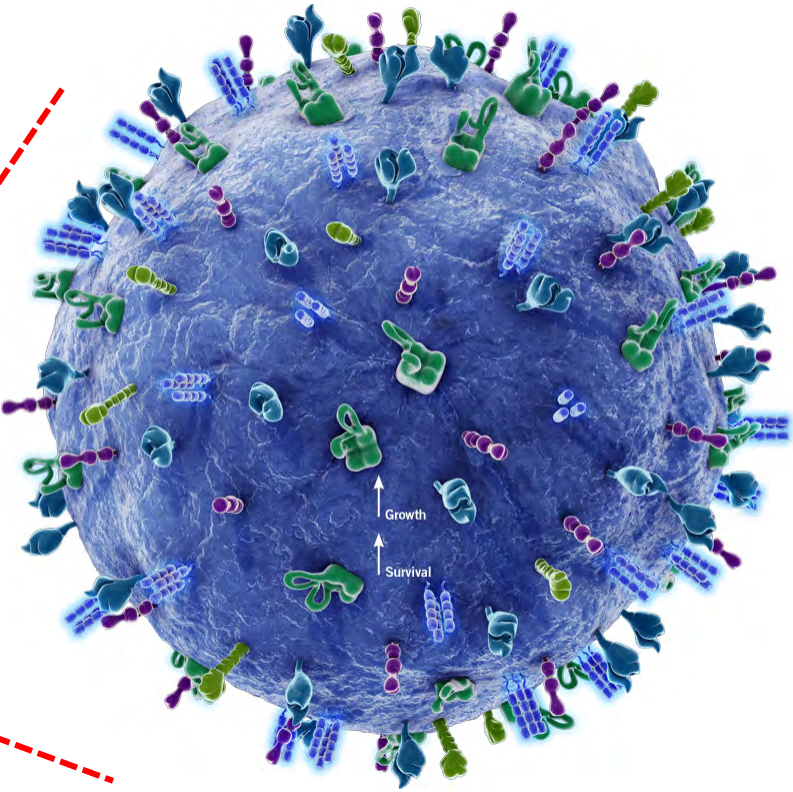
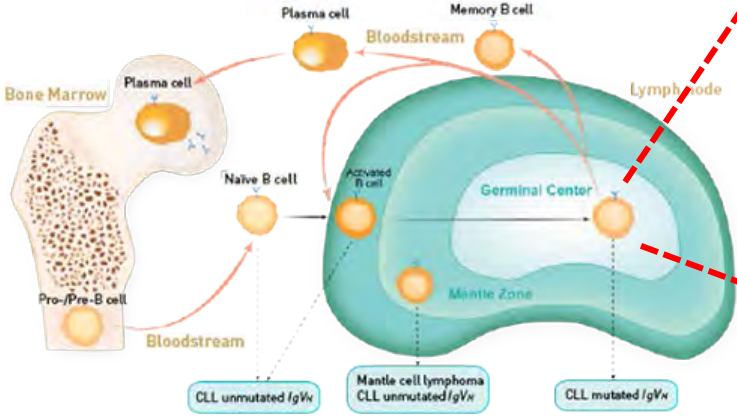


-Snelle afname  
**lymfeklierzwellig**, toename  
**kwaadaardige B-cellen in  
het bloed**

-Met de tijd afname aantal  
**kwaadaardige B-cellen in  
bloed**

-**Zaagtand patroon** door  
pauze in behandeling

# Hoe werkt ibrutinib

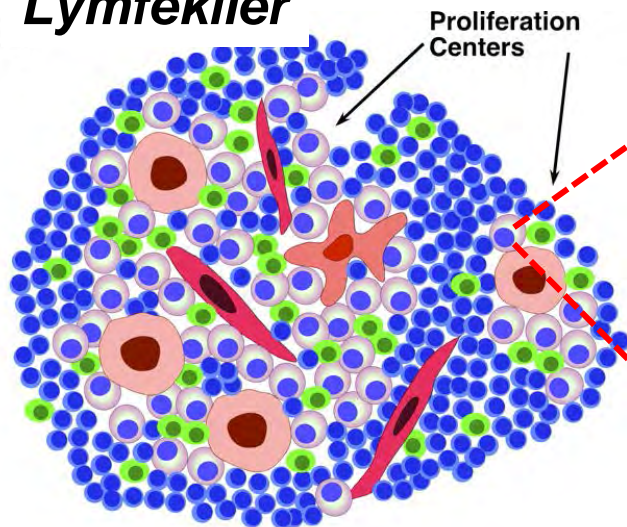


# De micro-omgeving

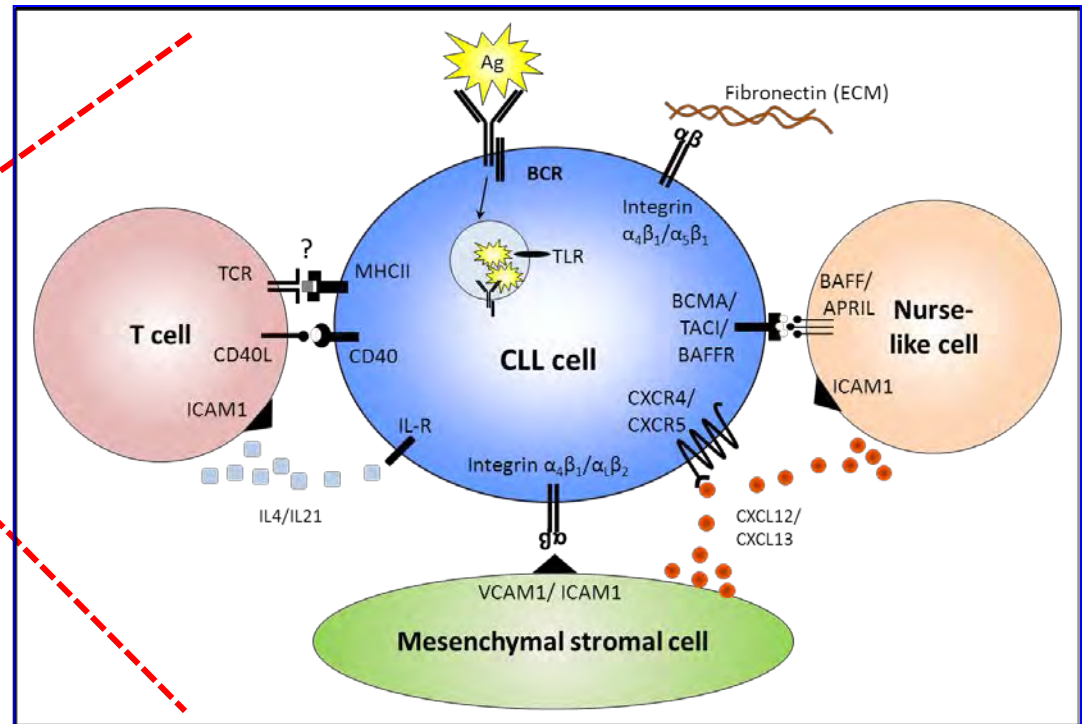
Rondom de tumor zijn andere cellen (gezonde) aanwezig die stoffen afgeven die ervoor zorgen dat kwaadaardige B-cellen **overleven en delen**.

Deze cellen zijn **afwezig in het bloed**, daar delen B-cellen **niet**.

## Lymfeklier



- CLL cell, proliferating
- CLL cell, resting
- T cell
- Nurselike cell
- MSC
- FDC

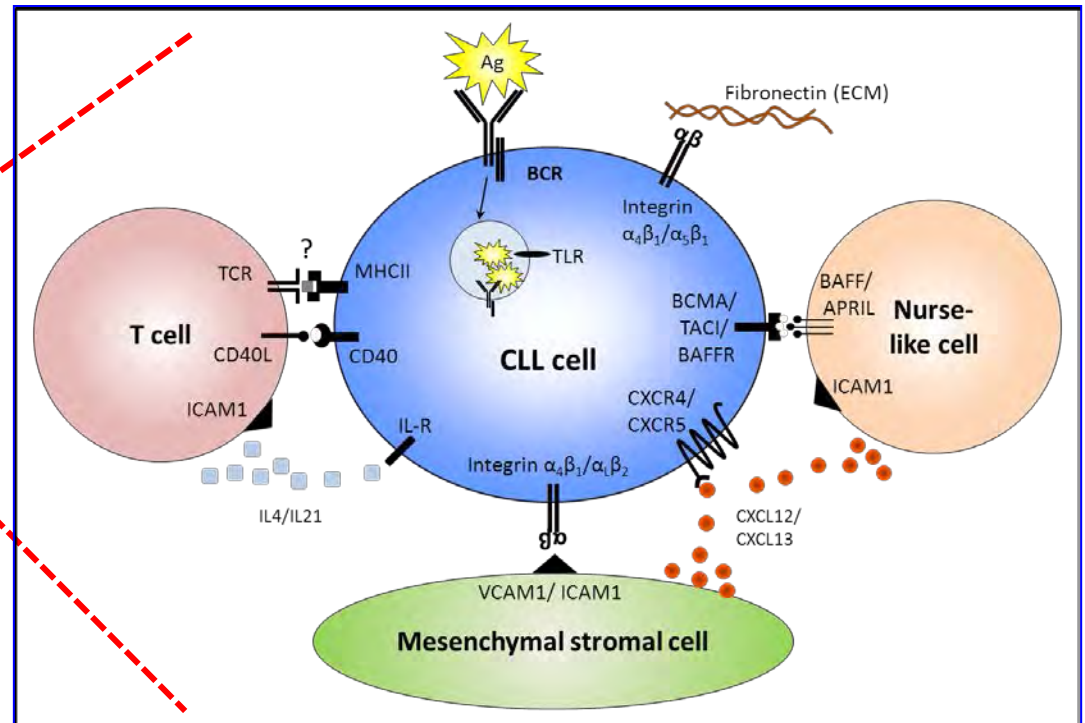
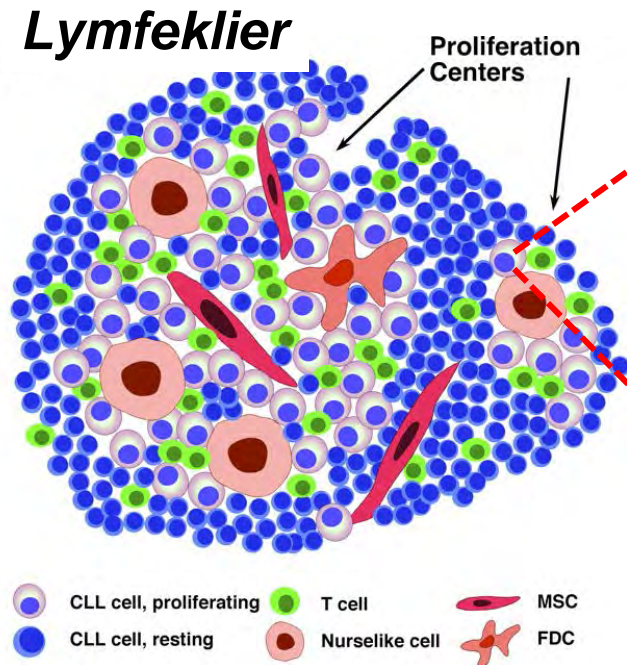


Spaargaren et al., 2014 Oncogene

# De micro-omgeving

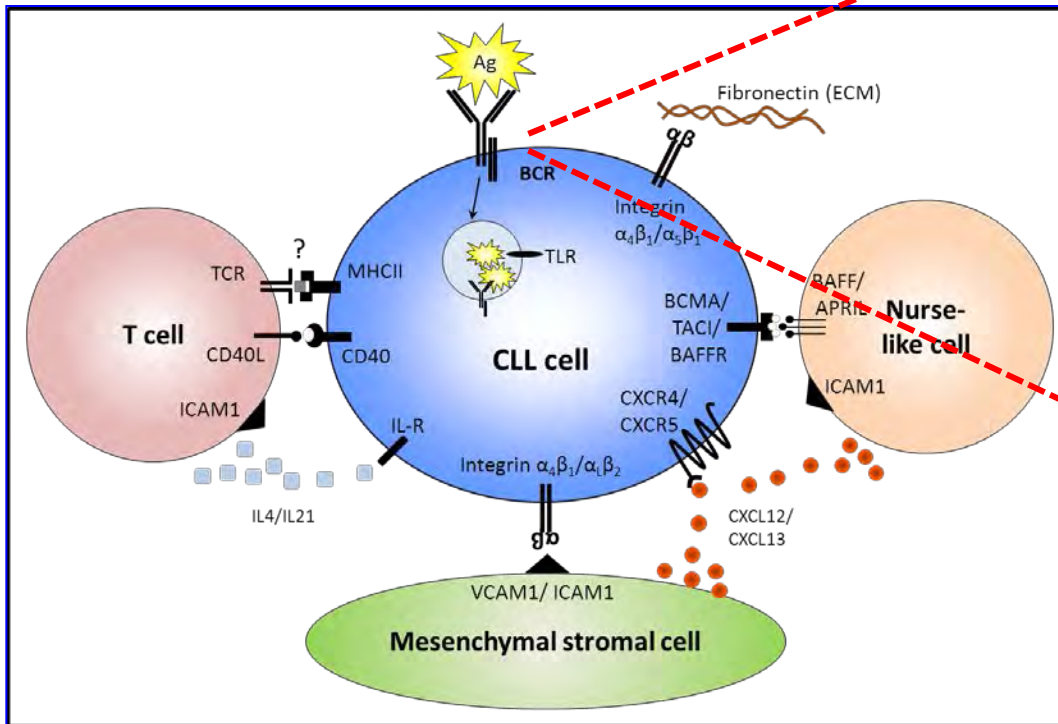
Rondom de tumor zijn andere cellen (gezonde) aanwezig die stoffen afgeven die ervoor zorgen dat kwaadaardige B-cellen **overleven en delen**.

Deze cellen zijn **afwezig in het bloed**, daar delen B-cellen **niet**.

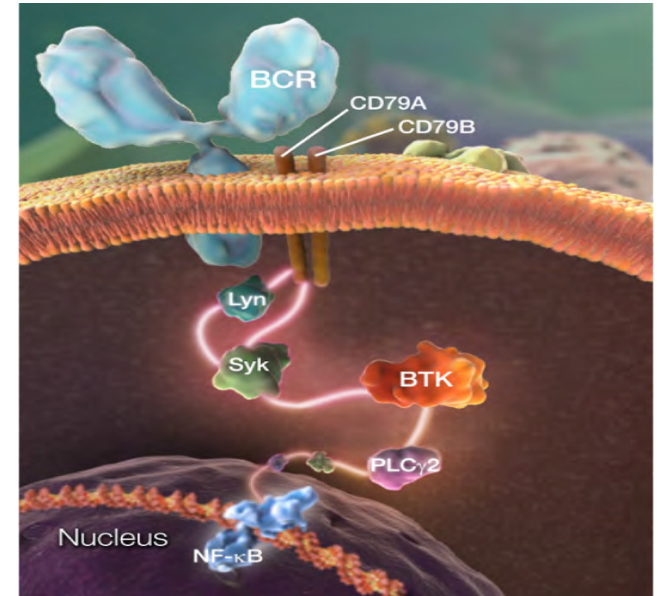


Spaargaren et al., 2014 Oncogene

# De micro-omgeving

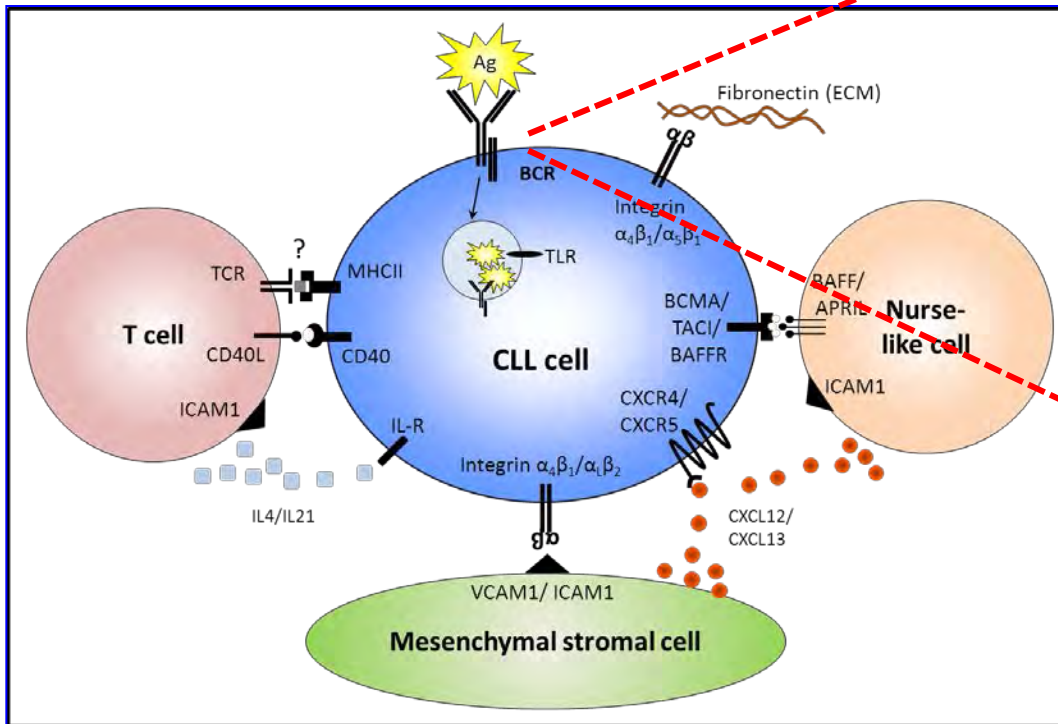


Spaargaren et al., 2014 Oncogene

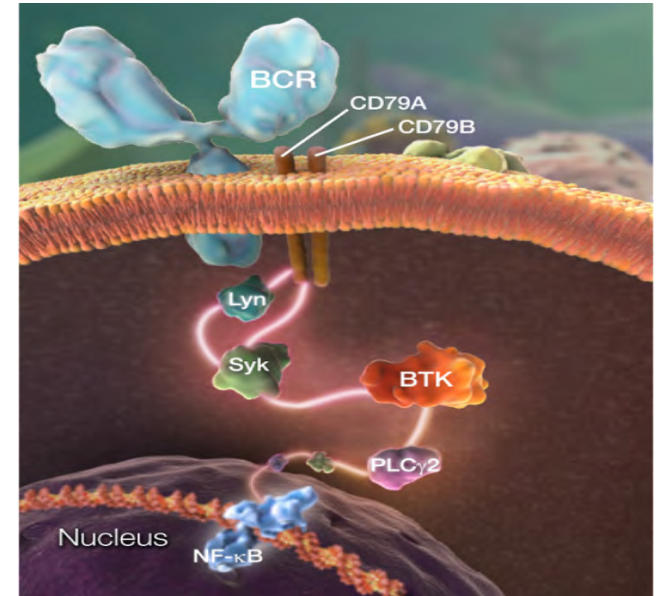




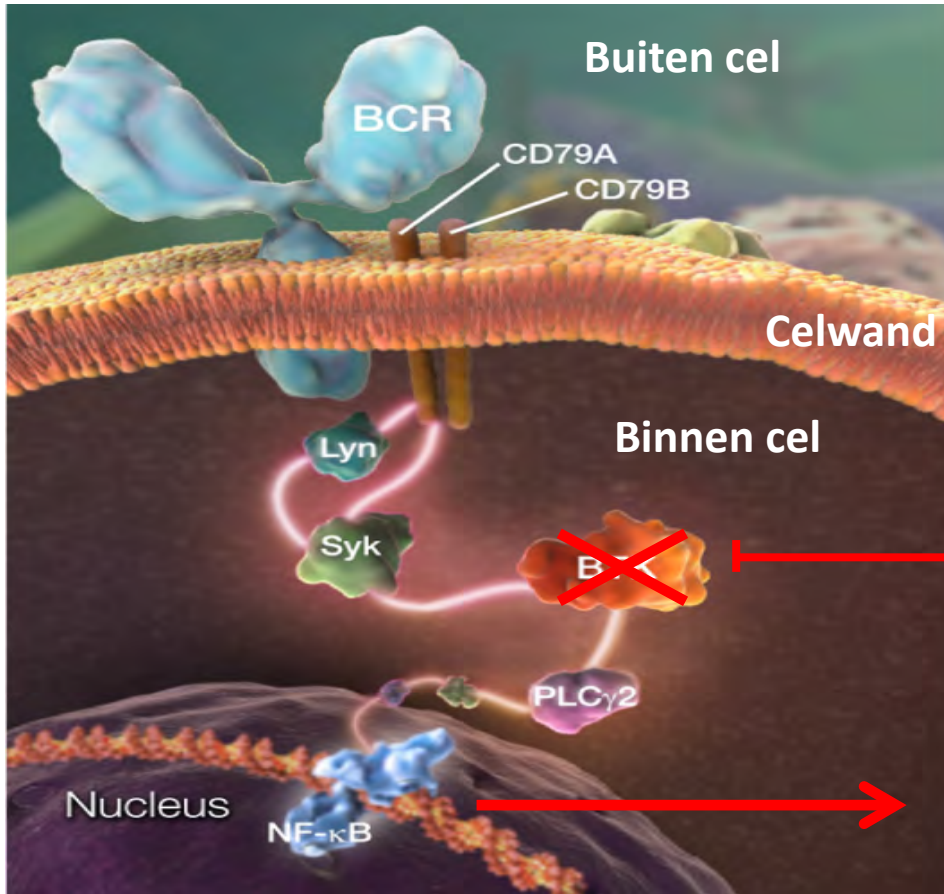
# De micro-omgeving



Spaargaren et al., 2014 Oncogene

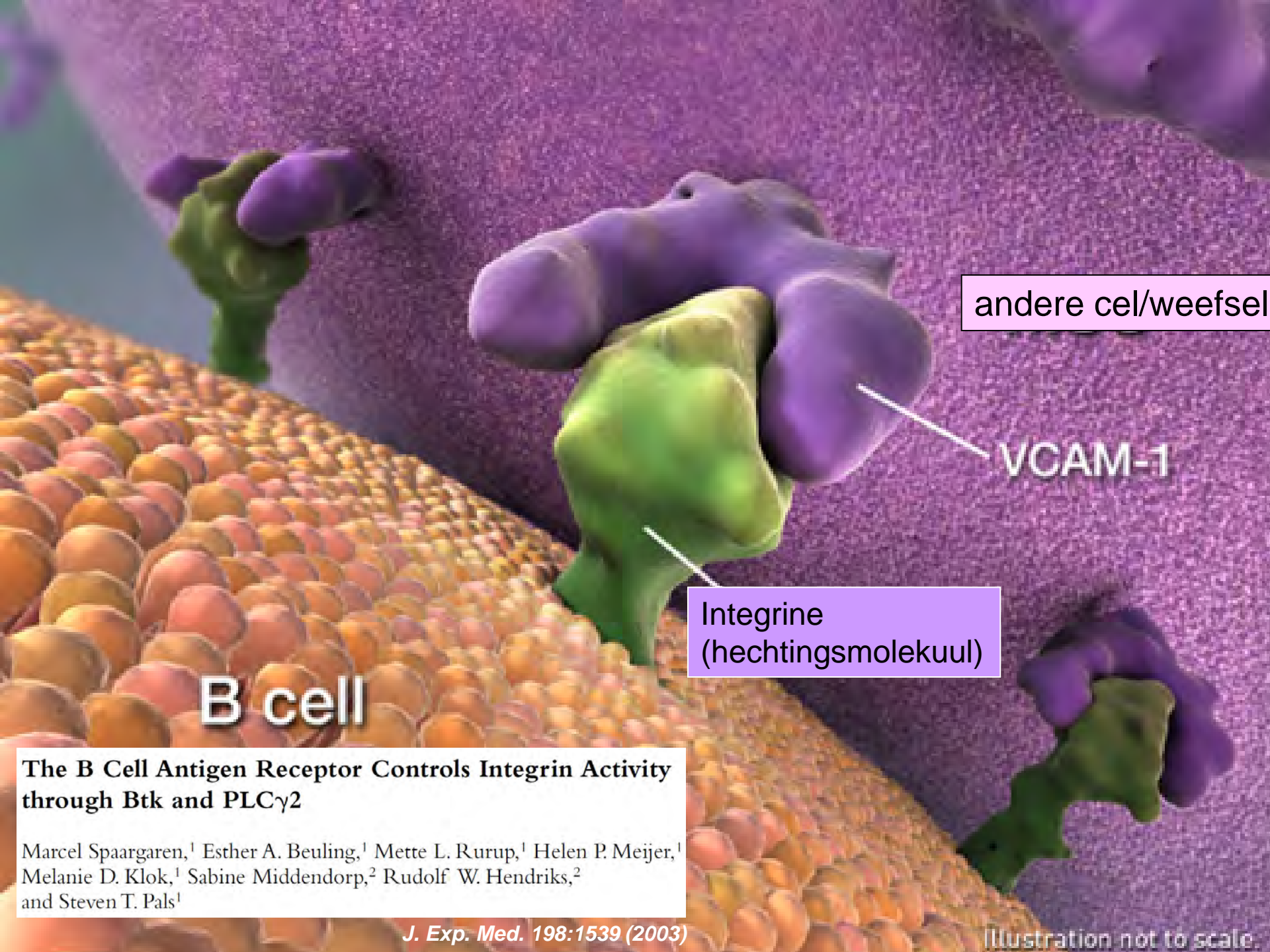


# Hoe werkt ibrutinib



Ibrutinib

Groei, overleving en hechting van B-cellen aan tumor-micro-omgeving



andere cel/weefsel

VCAM-1

Integrine  
(hechtingsmolekuul)

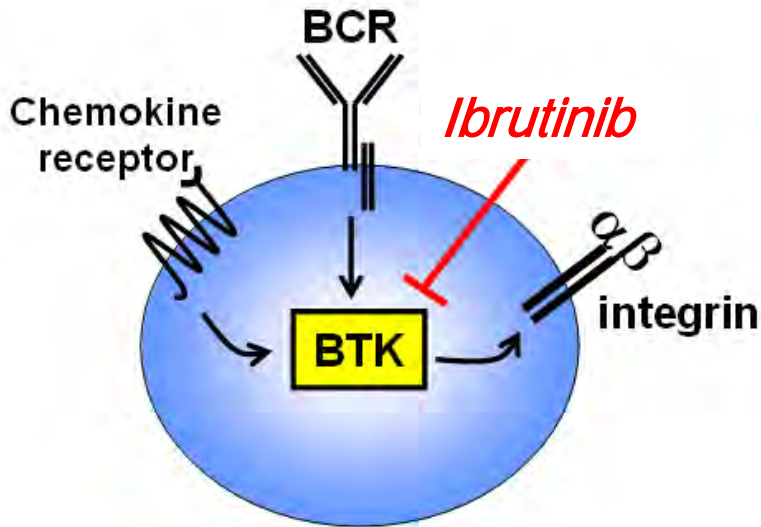
B cell

**The B Cell Antigen Receptor Controls Integrin Activity through Btk and PLC $\gamma$ 2**

Marcel Spaargaren,<sup>1</sup> Esther A. Beuling,<sup>1</sup> Mette L. Rurup,<sup>1</sup> Helen P. Meijer,<sup>1</sup> Melanie D. Klok,<sup>1</sup> Sabine Middendorp,<sup>2</sup> Rudolf W. Hendriks,<sup>2</sup> and Steven T. Pals<sup>1</sup>

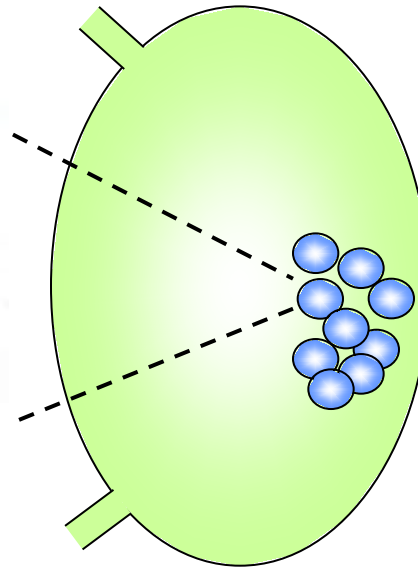
# Model werking ibrutinib

## Kwaadaardige B-cel



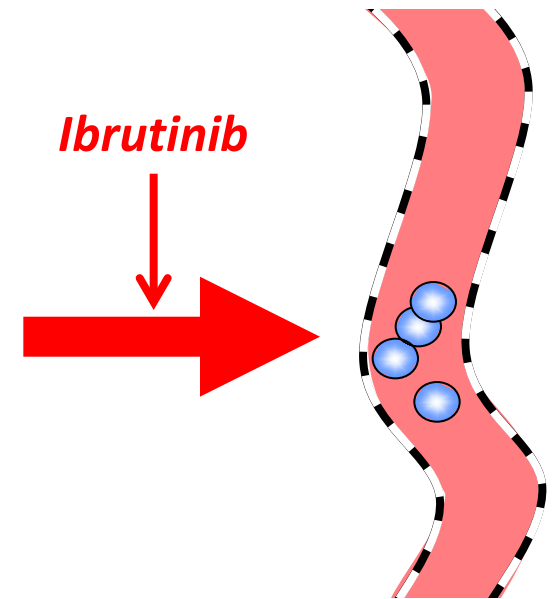
Hechting

## Lymfeknoep



Overleving en Deling

## Bloedbaan



Apoptose (Celdood)

The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia

Martin F. M. de Rooij,<sup>1</sup> Annemieke Kuil,<sup>1</sup> Christian R. Geest,<sup>2</sup> Eric Eldering,<sup>2</sup> Betty Y. Chang,<sup>3</sup> Joseph J. Buggy,<sup>3</sup> \*Steven T. Pals,<sup>1</sup> and \*Marcel Spaargaren<sup>1</sup>

*Blood* 2012

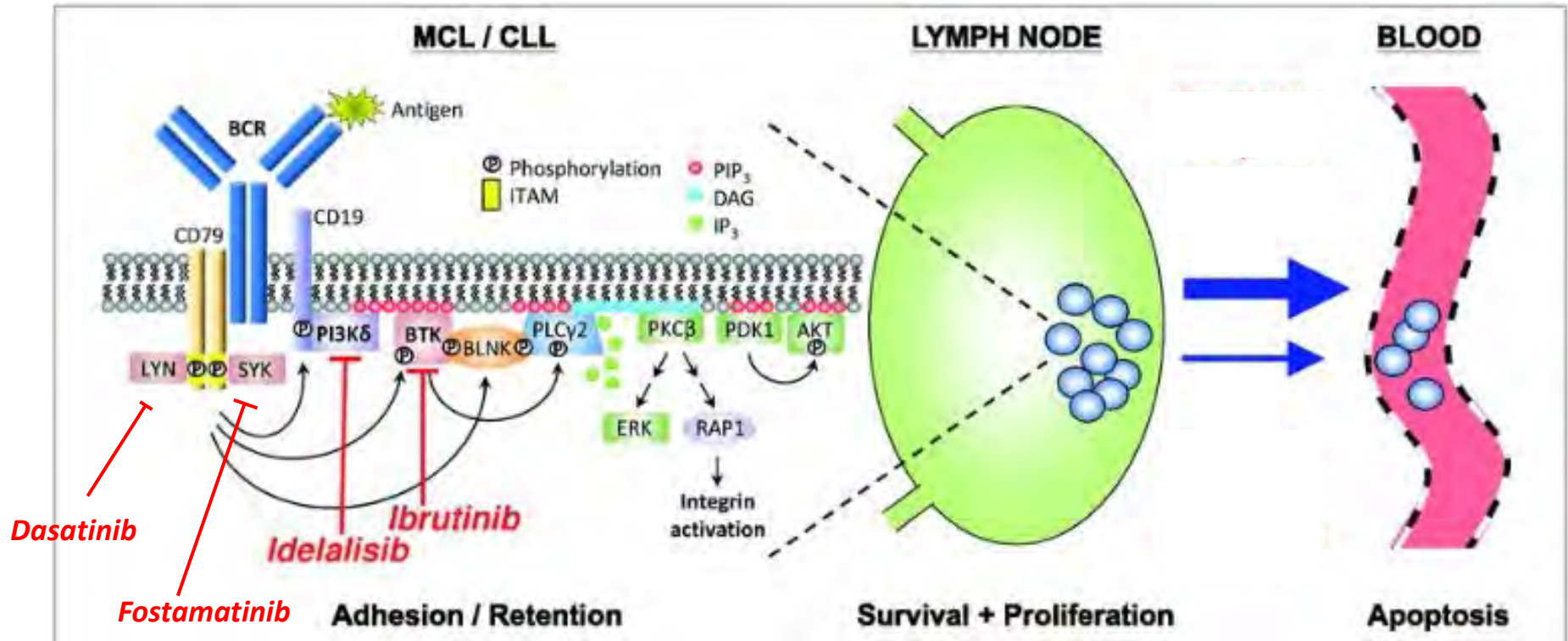
**Egress of CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients**

Betty Y. Chang,<sup>1</sup> Michelle Francesco,<sup>1</sup> Martin F. M. De Rooij,<sup>2</sup> Padmaja Magadala,<sup>1</sup> Susanne M. Steggerda,<sup>1</sup> Min Mei Huang,<sup>1</sup> Annemieke Kuil,<sup>2</sup> Sarah E. M. Herman,<sup>3</sup> Stella Chang,<sup>1</sup> Steven T. Pals,<sup>2</sup> Wyndham Wilson,<sup>3</sup> Adrian Wiestner,<sup>3</sup> Marcel Spaargaren,<sup>2</sup> Joseph J. Buggy,<sup>1</sup> and Laurence Elias<sup>1</sup>

*Blood* 2013



# Meerdere middelen met hetzelfde effect



Adapted from de Rooij et al. Blood 2015

# Overzicht

- **Tumorcellen zijn deels afhankelijk van de micro-omgeving**
  - **Groei, overleving, drugresistentie**
- **Verschillende medicijnen kunnen tumorcellen verjagen uit hun micro-omgeving**
  - **Zonder hulp van de micro-omgeving kwetsbaar**

# Resultaten Ibrutinib in MCL/CLL

- **Zeer goede resultaten in MCL en CLL**
  - **± 70 % patiënten reageert op ibrutinib**
- **Maar een deel van de patiënten is of wordt resistent**
- **Resistentie kan je tegengaan met combinatietherapie**

# Project

**Potentiele medicijnen testen die de hechting van lymfoomcellen in de lymfeklier tegengaan**

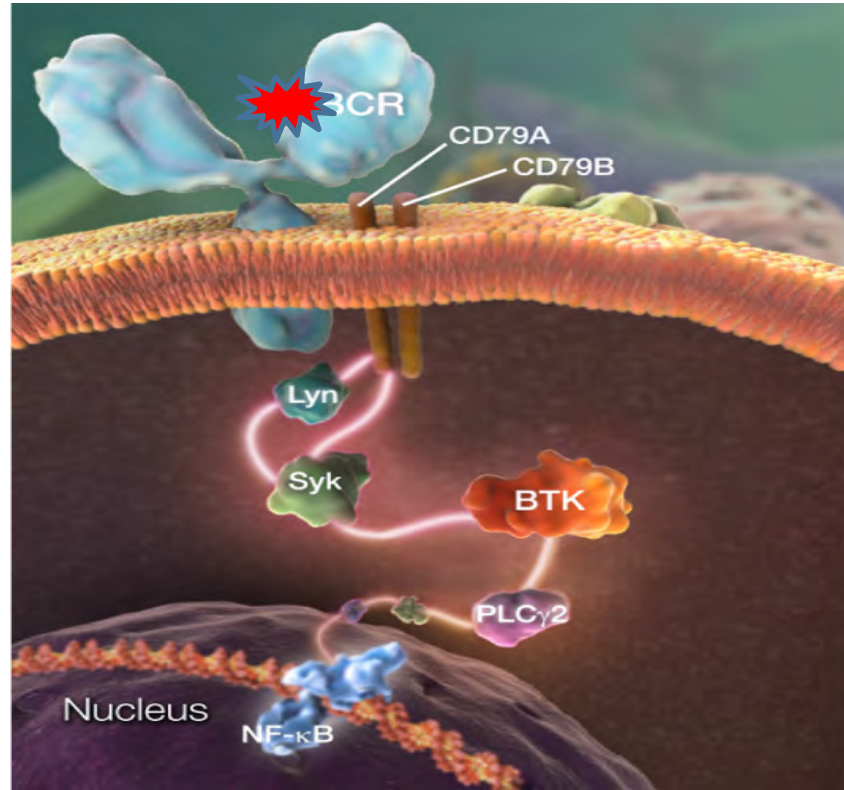
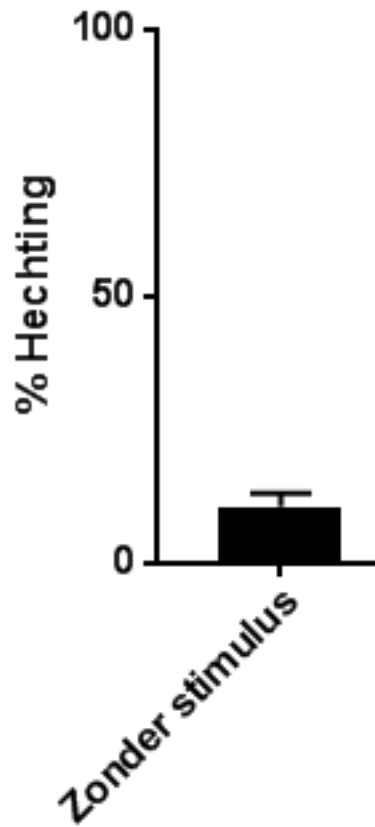
**Nieuwe doelwitten identificeren**

**Tegengaan van resistentie**

**Combinatie met ibrutinib**



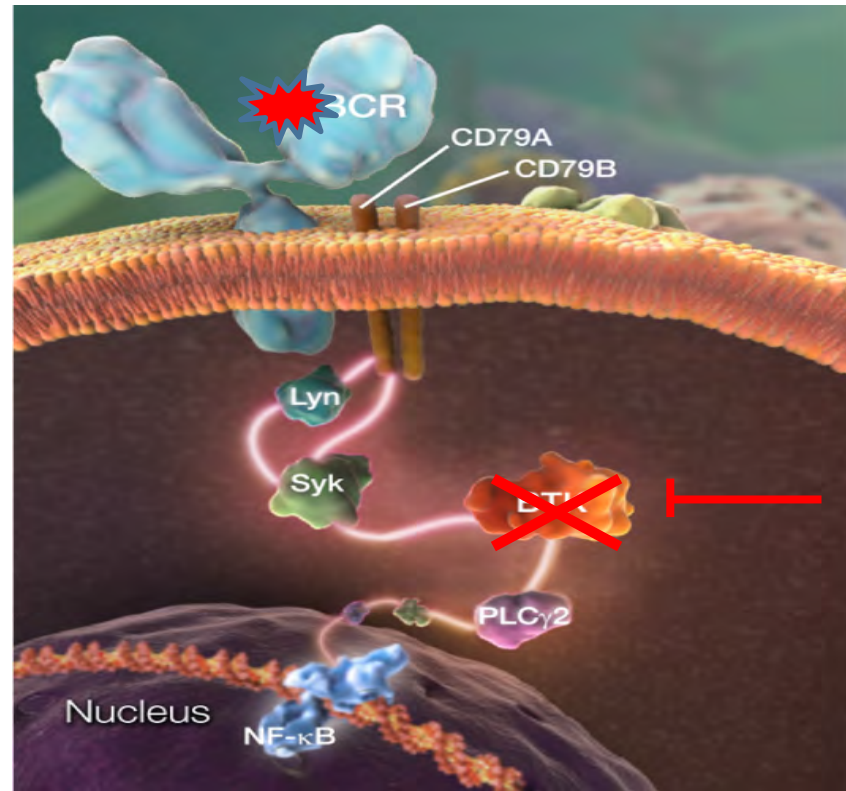
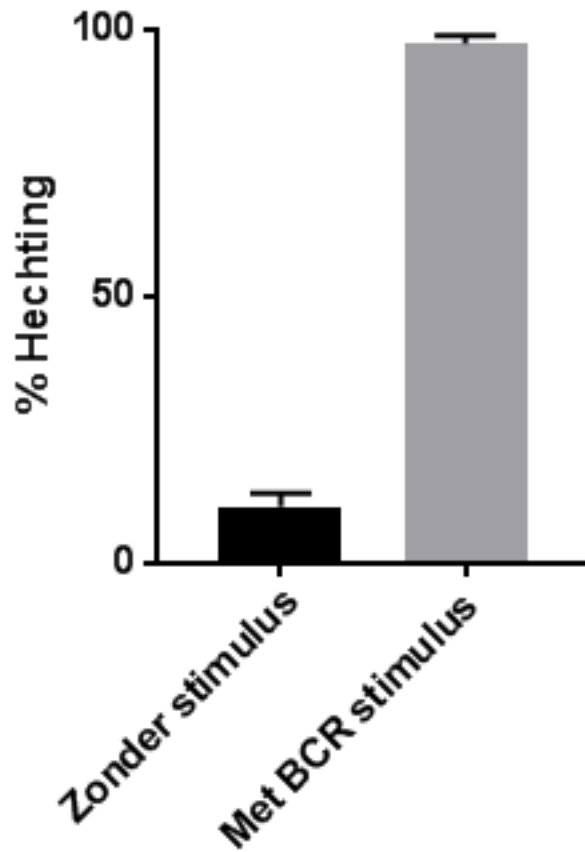
# Ibrutinib en hechting



Hechting van cellen



# Ibrutinib en hechting

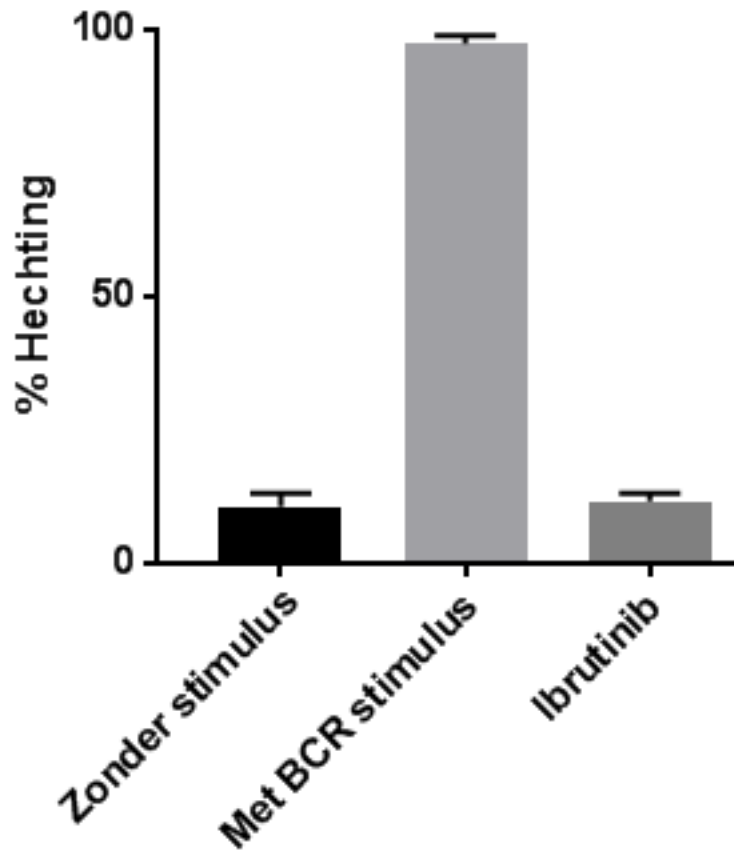


Ibrutinib

Hechting van cellen



# Ibrutinib en hechting



# Meer nieuwe doelwitten identificeren

- Project dr. Marcel Spaargaren
- Honderden signalerings-eiwitten individueel uitzetten en kijken welke belangrijk zijn voor hechting en/of celoverleving

**Lymph&Co**



# Acknowledgments

**Dept of Pathology  
Academic Medical Center  
University of Amsterdam**

Former lab members:

**Esther Beuling**  
**David de Gorter**  
Anneke Kramer  
Martine van Keimpema

Current lab members:

Marthe Minderman  
Yvonne Thus  
Sander Joosten  
Leonie Gruneberg  
**Annemieke Kuil**  
**Martin de Rooij**  
Zemin Ren  
**Steven Pals**

primary CLLs and MCLs

**Eric Eldering,**  
**Arnon Kater, Marie-Jose Kersten, Rien van Oers**  
*Depts. of Experimental Immunology and  
Hematology, AMC, the Netherlands*

Alle patiënten die mee hebben gedaan aan een  
klinische studie en voor primair materiaal  
zorgen

# Lymph&Co



International Waldenström's  
Macroglobulinemia Foundation

