

## Publieksdag Hersentumoren

Zaterdag 16 maart 2019  
De Landgoederij, Bunnik

# Immuuntherapie en persoonsgerichte behandeling

M J van den Bent  
*Neuroloog*

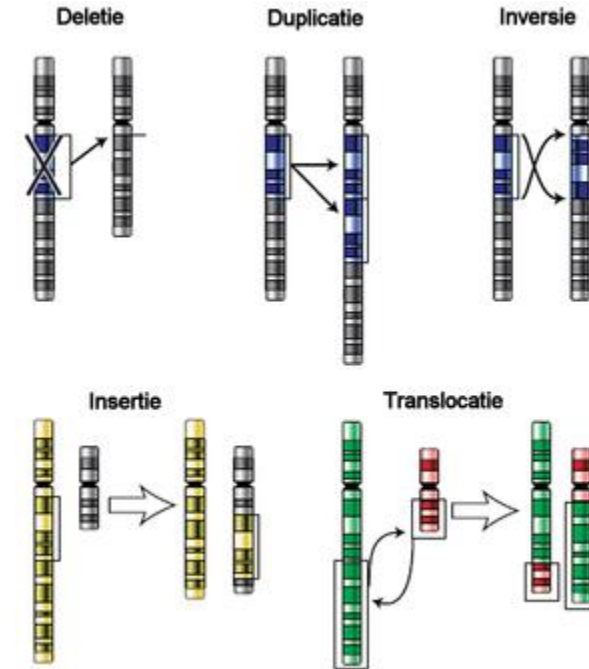
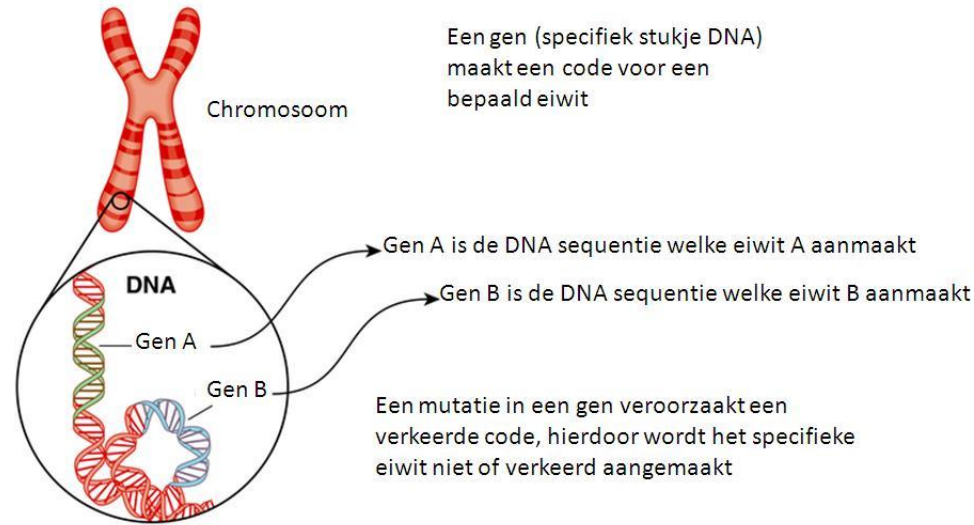


In samenwerking met:

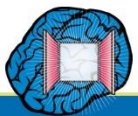


# Kanker: een ziekte van het DNA?

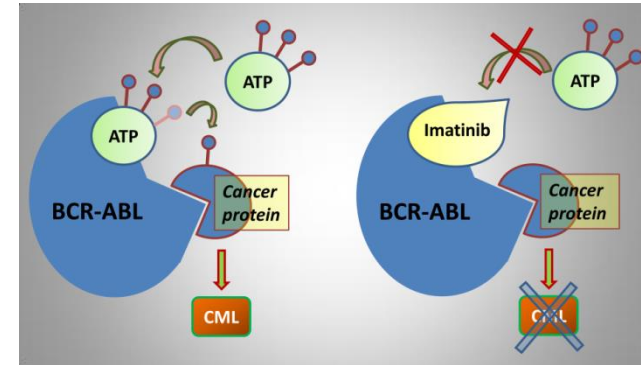
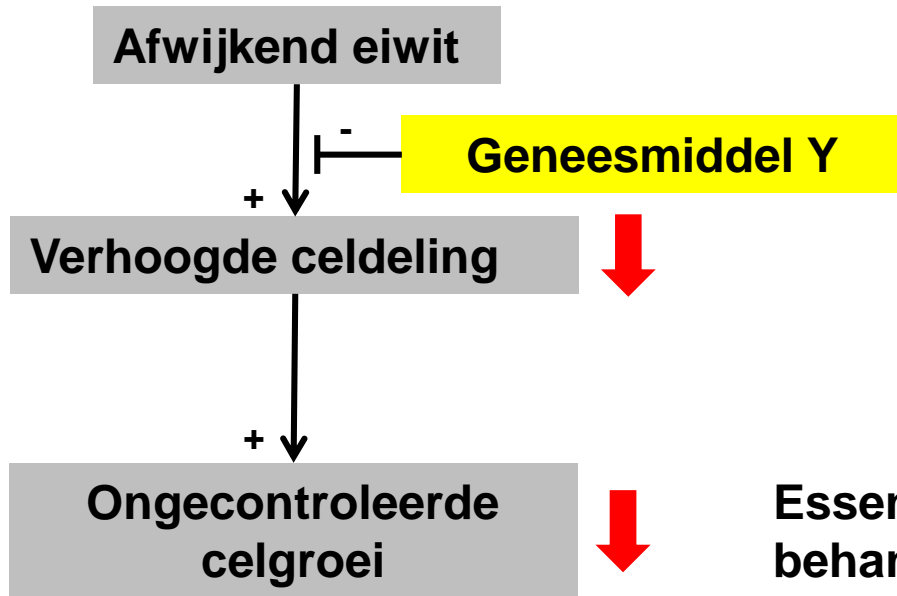
- Eiwitten dragen de functies van cellen
- DNA zorgt voor de aanmaak van eiwitten
- Beschadigd DNA kan in verkeerd functionerende eiwitten resulteren
- Soms kan de cel dan ongecontroleerd gaan vermenigvuldigen



Mutaties veranderen DNA volgorde en daarmee eiwitten  
Eiwitten kunnen daardoor andere functies krijgen



# Het model: remmen van een 'pathway'



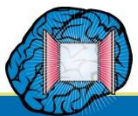
Imatinib:  
de moeder aller  
gerichte anti-kanker  
behandelingen



Essentie: gebruik iets unieks van de tumorcel voor  
behandeling – andere cellen blijven gespaard

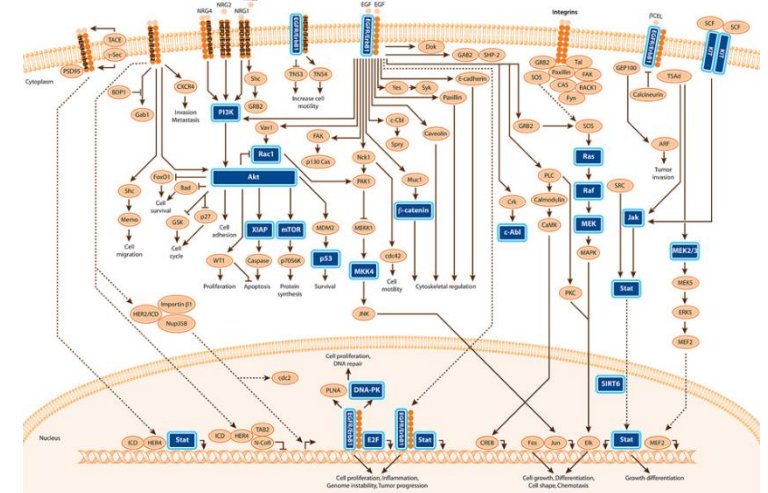
Benaderingen:

- Remmen cel membraan eiwit
- Gebruik van cel membraan eiwit voor 'paard van troje'
- Remmen essentieel eiwit voor abnormale celdeling
- Beschadigen van normaal cel mechanisme dat de kanker cel niet kan repareren



# Gerichte behandelingen bij gliomen

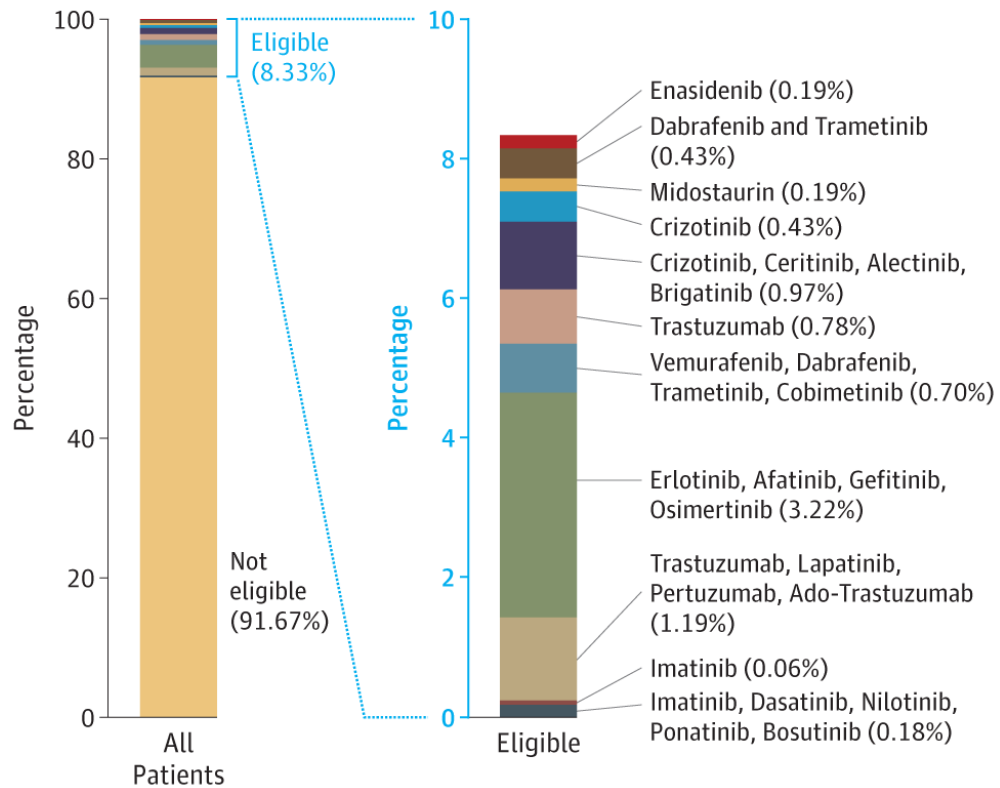
- Er zijn heel veel medicijnen geprobeerd
- Meeste afgeleid van werkzaamheid bij andere tumoren
  - Zelfde afwijking bij gliomen: zelfde effect bij gliomen?
- Helaas weinig succes bij gliomen
- Verklaringen:
  - ‘Pathways’ ingewikkelder en meer uitgebreid?
  - Slechte penetratie in de tumor?
  - Geen centrale betekenis geremde eiwit?



# Bij andere tumoren veel beter?

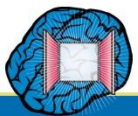
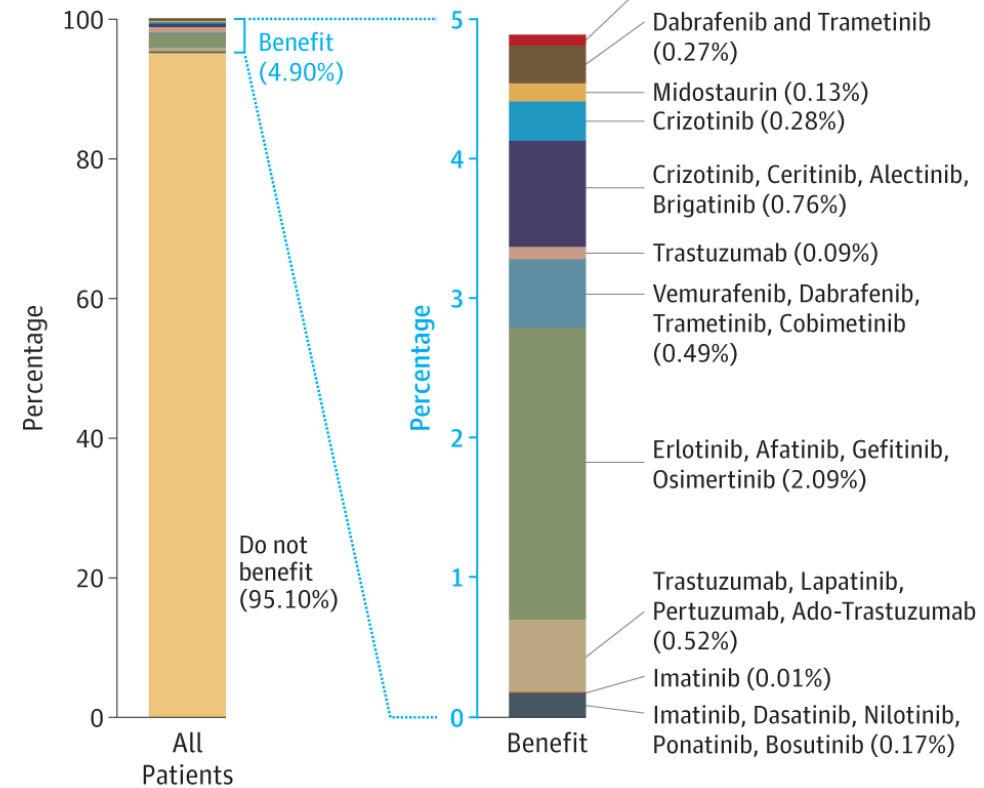
## Alle tumoren

**A** Genomically targeted eligible 2018



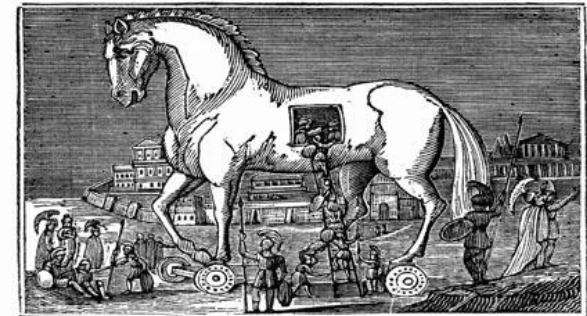
## Alle tumoren: echt winst

**B** Genomically targeted benefit 2018

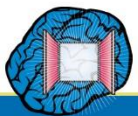


# Maar: het kan ook bij gliomen werken!

- BRAF: eiwit in signaal 'pathway'
  - Vaak gemuteerd bij bijv melanoom
    - Werkzame middelen: BRAF remmer, met MEK remmer
  - Werken ook bij gliomen met BRAF mutatie: sommige gangliogliomen, pilocytair astrocytoom, PXA: 3-4% alle gliomen
- Nog onduidelijk: depatux-m bij glioblastomen
  - 'trojaans paard' concept: bindt aan celmembraan eiwit (EGFR) op tumor, bevat zeer sterk toxine dat daardoor in de cel komt
  - Werkt mogelijk samen met temozolomide
  - In 2019 verdere onderzoeksresultaten

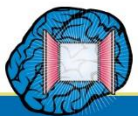


*Trojans Deceived.*



# Kanker: een ziekte van het immuunsysteem?

- Immunititeit: berust op herkennen van **abnormale** eiwitten en structuren
- Complex mechanisme, met veel verschillende afweer cellen met verschillende functies
  - Mot geen eigen lichaamscellen herkennen
  - Moet niet uit de hand lopen
- Kanker cellen onderdrukken het immuun systeem
  - In sommige tumoren meer uitgebreid

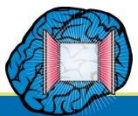






# Waarom is immunotherapie bij gliomen nog niet succesvol?

- Gliomen zijn heel effectief in het uitzetten van het immuun systeem
  - Door allerlei eiwitten: ‘immunologische woestijn’
- Gliomen bevatten wel immuuncellen, maar immuuncellen die de tumor helpen in plaats van aanvallen
- Sommige tumoren laten aan het cel oppervlak veel afwijkende eiwitten zien doordat er veel DNA mutaties zijn: verhoogt immuun response
  - Gliomen hebben overwegend weinig DNA mutaties

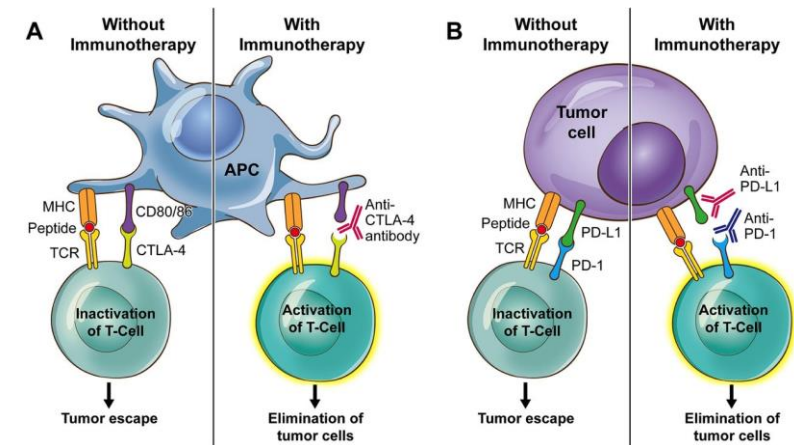


# Wat is gedaan bij gliomen?

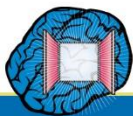
- Vaccinatie strategie
  - Met en zonder dendritische cellen (moeten apart opgewerkt worden)
  - Met (combinaties) van algemene tumor eiwitten
  - Met tumor-specifieke eiwitten
- Intratumorale virotherapie
  - Poliovirus, replicerende adenovirussen etc

- Checkpoint inhibitors

- Nivolumab, alemtuzumab, ipilimumab etc

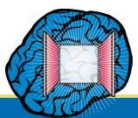


- Alleen en in combinatie met 'iets' anders
  - Radiotherapie, virotherapie, vaccinatie



# Wat is er bereikt?

- Een aantal negatieve studies
  - Rindopepimut, dendritische cel therapie
  - Nivolumab bij recidief glioblastomen
- Studies die immuun respons laten zien
  - GAPVAC, IDH
    - Is niet hetzelfde als respons van de patient!
- Niet (juist) gerapporteerde studies
  - DCVAX
- Ongoing: nivolumab bij nieuw gediagnostiseerde glioblastomen



- THC, wiedoelie wordt veel gebruikt door glioom patienten
- Twee bestanddelen: THC en CBD
  - Effect bij veel aandoeningen vastgesteld: pijn, insulten, misselijkheid
  - Onbewezen claims bij veel andere aandoeningen
  - Effect op glioblastomen?
    - In laboratorium experimenten...
  - Enige gelijkenis met haarlemmerolie

