



ME TO YOU
SAMEN STERK



Gebruik van een antidepressivum in de behandeling van serine en glycine verslaafde bloedkankers

Omdat kankercellen snelgroeiend zijn, hebben ze veel voedingsstoffen nodig. Daarom veranderen kankers tijdens hun ontwikkeling hun energiemetabolisme zodat ze zelfvoorzienend worden in deze nutriënten, terwijl gezonde cellen in ons lichaam deze voedingsstoffen opnemen vanuit hun omgeving. Ongeveer 30% van alle kankers activeert de eigen synthese van twee aminozuren, serine en glycine, en wordt verslaafd aan deze eigen serine/glycine-productie. Serine en glycine zijn belangrijk omdat kankercellen deze aminozuren omzetten in vetten, eiwitten, DNA-bouwstenen en anti-oxidanten, wat hun groei en overleving bevordert.



Kankercellen kunnen door een verandering (mutatie) in hun DNA de serine/glycine-productie stimuleren. Zo identificeerde ons lab twee mutaties (RPL10 R98S mutatie en overexpressie van de transcriptiefactor NKX2-1) in T-cell acute lymfatische leukemie (T-ALL) die leiden tot een serine/glycine synthese verslaving. Ook in andere bloedkankers, zoals acute myeloïde leukemie en perifere T-cel lymfoom zijn reeds mutaties gevonden die verslaving aan serine/glycine synthese veroorzaken. Bovendien stimuleren kankercellen hun eigen serine/glycine synthese als resistentiemechanisme tegen kankerbehandelingen. Zo produceren multiple myeloom cellen meer serine en glycine om resistent te worden aan de proteasoom remmer bortezomib. In T-ALL is gevonden dat serine/glycine verslaving een resistentiemechanisme is tegen methotrexaat.

Hoewel de overlevingskansen van patiënten met T-ALL de afgelopen decennia zijn toegenomen (meer dan 90% bij kinderen en 50% in volwassenen), blijven therapieresistentie, herval en toxische bijwerkingen nog steeds grote nadelen van de huidige intensieve chemotherapieën. Voor patiënten met perifere T-cel lymfoom zijn de overlevingskansen lager (10-30%) waarbij 75% van de patiënten hervalt. Daarom willen we onderzoek doen naar het verbeteren van de huidige therapieën voor patiënten met serine/glycine verslaafde bloedkankers, met als doel een betere therapeutische werkzaamheid en vermindering van de toxiciteit, kans op herval en therapiefalen.

Normale cellen gebruiken de serine/glycine synthese niet, maar nemen serine en glycine op vanuit hun omgeving, waardoor de serine/glycine synthese zelf een interessant therapeutisch doelwit is voor serine/glycine verslaafde kankers. Ons lab heeft aangetoond dat het antidepressivum sertraline (Serlain) het enzym SHMT1/2 van de serine/glycine-route inhibeert.



ME TO YOU
SAMEN STERK



Serine/glycine verslaafde borstkanker en T-ALL cellen zijn gevoelig aan dit antidepressivum waarbij tumorgroei wordt gereduceerd in muismodellen. Bovendien vonden we dat sertraline in combinatie met een proteasoom remmer zeer effectief is in het doden van serine/glycine verslaafde T-ALL en T-cel lymfoomcellen. In ons agressieve serine/glycine verslaafde T-cel lymfoom muismodel zagen we dat minder lymfoom cellen aanwezig waren in het bloed, milt, thymus en bot van muizen die behandeld waren met sertraline combinatietherapie. In dit muismodel zagen we ook dat de combinatie van sertraline met een proteasoom remmer effecten heeft op het immuunsysteem. Vergelijkbare resultaten werden gezien in een longkanker muismodel wanneer sertraline werd gecombineerd met radiotherapie.

In dit 'Me To You' project gaan we de effecten van sertraline combinatietherapie op het immuunsysteem en de tumoromgeving verder bestuderen. Serine/glycine verslaafde kankers scheiden ook metabolieten uit in hun omgeving (en dus aan immuuncellen) zodat deze kankercellen zich in een gunstige omgeving bevinden wat hun groei verder bevordert. Het is dus belangrijk om te onderzoeken of inhibitie van serine/glycine synthese door middel van sertraline ook deze omgeving kan beïnvloeden. We willen nagaan of sertraline combinatietherapie naast een effect op de tumorcel zelf, ook het immuunsysteem kan reactiveren om zo de serine/glycine verslaafde tumor te bestrijden. Bovendien zal de interactie tussen de tumor en immuuncellen na sertraline combinatietherapie worden onderzocht. Sertraline wordt al decennia klinisch gebruikt, wordt goed getolereerd en het patent is verlopen wat de implementatie in de kliniek kan versnellen. Daarnaast kunnen de resultaten van dit 'Me To You' project ook van toepassing zijn voor andere serine/glycine verslaafde (bloed)kankers, wat de groep patiënten vergroot die voordeel kan hebben bij sertraline combinatietherapie.