

**Arjan W. Griffioen**  
Angiogenesis Laboratory, Medical Oncology  
VUMC Amsterdam



Personalized Medicine course VUMC

---

---

---

---

---

---

---

---

### Better strategies

- Novel targets
- Combination therapy

---

---

---

---

---

---

---

---

### Algorithm based optimization of angiostatic drug combinations - towards a personalized approach -

**Arjan W. Griffioen**  
Angiogenesis Laboratory, Medical Oncology  
VUMC Amsterdam



Personalized Medicine course VUMC

---

---

---

---

---

---

---

---

### The angiogenesis cascade

**Angiogenese**  
 Angiogenese is het proces van nieuwvorming van bloedvaten. Wanneer ervold is de behoefte van cellen voor zuurstof en voedingsstoffen, wordt er een signaal afgegeven dat leidt tot de vorming van nieuwe bloedvaten. Dit proces wordt geïnitieerd door hypoxie en de afgifte van angiogenetische factoren, zoals VEGF. Deze factoren binden aan receptoren op de wand van een bestaand bloedvat, wat tot de vorming van nieuwe bloedvaten leidt.

1. Hypoxie leidt tot angiogenese. 2. Angiogenetische factoren worden afgegeven. 3. Nieuwe bloedvaten worden gevormd.

"Geen bloed waar het niet gaan kan", de Volkskrant

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Angiogenesis inhibitors

- Effects still rather limited
- Toxicity
- Resistance

No of patients at risk	0	6	12	18	24	30
IFL + Placebo	411	349	247	77	15	1
IFL + Avastin	402	358	295	105	27	1

Duration of Survival (Months)

5

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### The angiogenesis cascade

**Angiogenese**  
 Angiogenese is het proces van nieuwvorming van bloedvaten. Wanneer ervold is de behoefte van cellen voor zuurstof en voedingsstoffen, wordt er een signaal afgegeven dat leidt tot de vorming van nieuwe bloedvaten. Dit proces wordt geïnitieerd door hypoxie en de afgifte van angiogenetische factoren, zoals VEGF. Deze factoren binden aan receptoren op de wand van een bestaand bloedvat, wat tot de vorming van nieuwe bloedvaten leidt.

1. Hypoxie leidt tot angiogenese. 2. Angiogenetische factoren worden afgegeven. 3. Nieuwe bloedvaten worden gevormd.

"Geen bloed waar het niet gaan kan", de Volkskrant

---

---

---

---

---

---

---

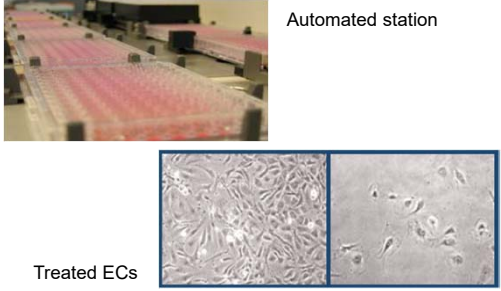
---

---

---



### Endothelial cell proliferation



Automated station

Treated ECs

10

---

---

---

---

---

---

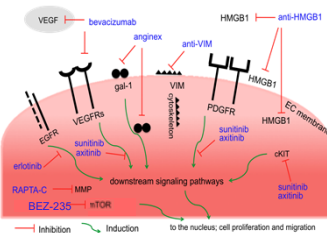
---

---

### Selection of 9 angiostatic drugs

9 drugs were selected

- Sunitinib (VEGFRs PDGFR)
- Axitinib (VEGFRs)
- Bevacizumab (VEGF)
- Erlotinib (EGFR)
- BEZ-235 (mTOR1 and -2)



VEGF — bevacizumab — VEGFRs — VEGFRs — downstream signaling pathways — to the nucleus, cell proliferation and migration

angiex — gal-1 — VIM — PDGFR — HMGB1 — anti-HMGB1

anti-VM — HMGB1 — cKIT — sunitinib/axitinib

erlotinib — EGFR — RAPA-C — MMP — BEZ-235 — mTOR

11

---

---

---

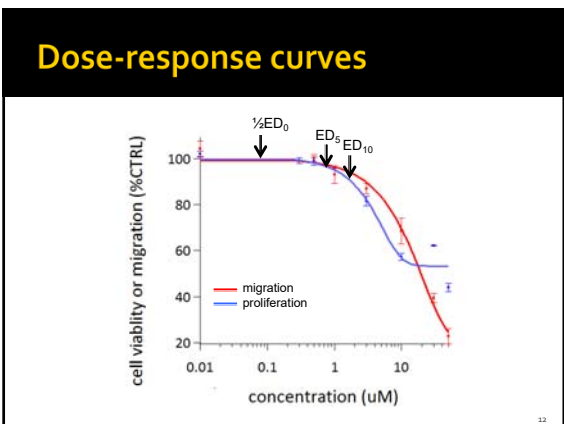
---

---

---

---

---




---

---

---

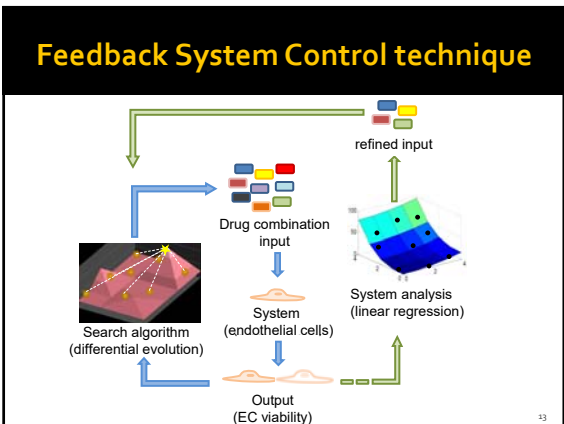
---

---

---

---

---




---

---

---

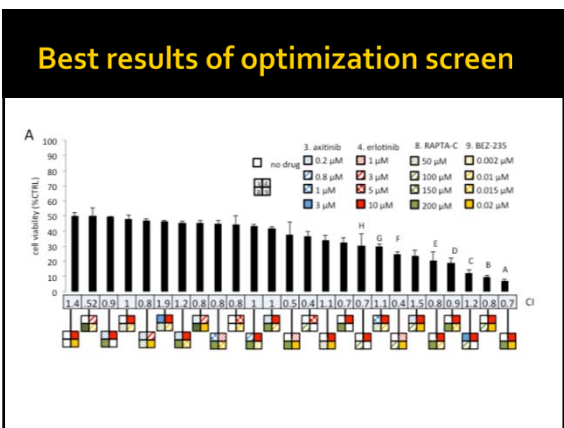
---

---

---

---

---




---

---

---

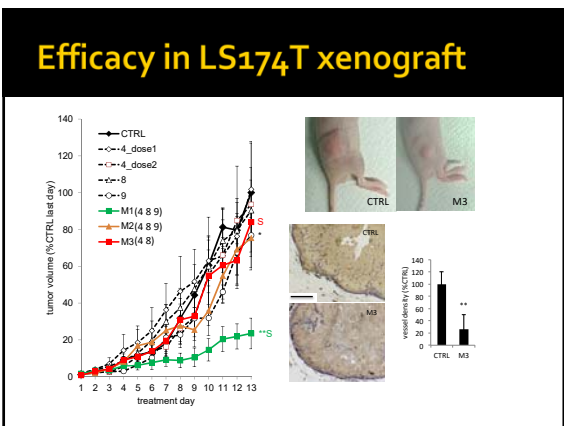
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

## Personalization

- The anti-angiogenesis screen proof-of-principle.
- A current screen is being performed on renal cell cancer (RCC) cell lines.
- A wide set of chemotherapeutics and TKIs was used.
- Optimal combinations were cell line dependent, suggesting an open option for personalized therapy.

---

---

---

---

---

---

---

## Conclusions

- FSC technique led to fast identification of a **low dose** three-drug synergistic drug combination identified from an extremely large search space.
- Drug combinations gained endothelial specificity.
- Translation of *in vitro* data to *in vivo* testing succeeded
- Combining drugs allowed the use of appr. 10-fold lower concentrations

17

---

---

---

---

---

---

---