



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Understanding anthracycline action: molecular insights to improve cancer therapy

Gelder, M.A. van

Citation

Gelder, M. A. van. (2025, May 21). *Understanding anthracycline action: molecular insights to improve cancer therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4246616>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4246616>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Appendices



Nederlandse samenvatting

List of publications

Curriculum Vitae

Acknowledgements

Nederlandse samenvatting

Anthracyclines vormen een belangrijke klasse van chemotherapeutica en behoren tot de meest effectieve antikankermiddelen. Daunorubicine, dat voor het eerst in 1960 werd ontdekt, en doxorubicine zijn de meest prominente voorbeelden binnen deze klasse van medicijnen. Daunorubicine is vooral effectief voor de behandeling van leukemieën, terwijl doxorubicine daarentegen een bredere werkzaamheid heeft en ook wordt ingezet voor de behandeling van lymfomen, sarcomen en verschillende soorten solide tumoren. Ondanks dat deze medicijnen decennia geleden ontdekt zijn vormen ze nog steeds de basis van moderne oncologie en zijn ze essentieel voor de behandeling van verschillende kankersoorten.

De archetypische anthracyclines, zoals doxorubicine en daunorubicine, bestaan uit een tetracyclisch anthraquinone aglycon dat via een glycosidebinding is gekoppeld aan een suikergroep. De effectiviteit van de klassieke anthracyclines is zo opmerkelijk, dat er duizenden analogen zijn ontwikkeld in de hoop om vergelijkbare antikanker medicijnen te ontdekken. Tot op heden zijn er echter slechts zes anthracycline varianten die in de dagelijkse praktijk worden gebruikt. De moleculaire mechanismen waarmee anthracyclines hun anti-kankeractiviteit uitoefenen, zijn zeer complex en omvatten onder andere DNA-intercalatie, het veroorzaken van DNA-schade, de disruptie van chromatine structuren en het verstoren van de mitochondriale functie. Deze verschillende moleculaire mechanismen leiden uiteindelijk tot tumorcel dood.

Ondanks dat deze medicijnen heel effectief zijn hebben de anthracyclines zeer ernstige bijwerkingen, variërend van acute en reversibele problemen zoals misselijkheid en haaruitval tot langdurige complicaties zoals cardiotoxiciteit, vruchtbaarheidsproblemen en de ontwikkeling van secundaire tumoren. Deze bijwerkingen hebben niet alleen impact op het verloop van de behandeling van de patiënt, maar ook op hun kwaliteit van leven. Het is een uitdaging om deze bijwerkingen te voorspellen, aangezien ze afhankelijk zijn van meerdere factoren, zoals de dosis chemotherapie, het aantal behandelingscycli en individuele risicofactoren. Er zijn ontelbare pogingen gedaan om de toxiciteit van anthracyclines te verminderen, maar deze inspanningen hebben nog niet geleid tot effectieve en breed toepasbare oplossingen in de oncologie.

Een ander belangrijk probleem bij de behandeling met anthracyclines is de ontwikkeling van resistentie, wat een belangrijke hindernis vormt voor succesvolle chemotherapie. Deze resistentie wordt in het geval van anthracyclines vaak gemedieerd door een klasse membraan transporters, die zeer effectief medicijnen uit tumorcellen pompen waardoor de intracellulaire concentraties van de geneesmiddelen afnemen en de effectiviteit vermindert. Onderzoek naar nieuwe anthracycline-varianten die deze vorm van

resistentie kunnen omzeilen, is van cruciaal belang om de chemotherapie behandeling voor patiënten te verbeteren.

Dit proefschrift richt zich op de synthese en biologische evaluatie van structurele variaties van de klassieke anthracyclines. Het doel is om een beter begrip te krijgen van de structuur-activiteit relaties van deze verbindingen, zodat nieuwe varianten kunnen worden geïdentificeerd die minder bijwerkingen veroorzaken en de moleculaire mechanismen die bijdragen aan resistentie kunnen omzeilen. In **hoofdstuk 2** zijn de moleculaire mechanismen van een groot aantal verschillende anthracycline varianten in detail onderzocht. Deze informatie geeft aanknopingspunten om de zeer ernstige bijwerkingen van anthracycline behandeling te verminderen in de toekomst. Het is nog onbekend hoe sommige van deze moleculaire mechanismen leiden tot celdood. In **hoofdstuk 3** is onderzocht hoe specifiek de disruptie van chromatine structuren kan leiden tot tumorcel dood na behandeling met de anthracycline aclarubicine. In de zoektocht naar nieuwe effectieve anthracyclines is in **hoofdstuk 4** gekeken naar de manier waarop resistentie optreedt tegen verschillende varianten. De verschillende eigenschappen van anthracyclines zijn in detail verder onderzocht in **hoofdstuk 5** en op basis van deze resultaten zijn aanbevelingen geformuleerd die de huidige limitaties van anthracyclines adresseren.

Samengevat kunnen de resultaten beschreven in dit proefschrift bijdragen aan de ontwikkeling van effectievere anthracyclines die minder bijwerkingen veroorzaken voor patiënten, wat van groot belang is voor de toekomst van de behandeling van kanker.