



ME TO YOU
SAMEN STERK



De geheime rol van RAS-gemuteerde cellen in leukemie bij kinderen

Acute lymfatische leukemie (ALL) is de meest voorkomende kankervorm bij kinderen (ongeveer een kwart van alle kankerdiagnoses bij kinderen). Op basis van celtype en de aanwezigheid van specifieke kankergenen kan ALL onderverdeeld worden in meer dan 40 subtypes.

In dit project bestuderen we “high hyperdiploïd B-ALL (HeH B-ALL)”, het meest voorkomende subtype (ongeveer 30% van alle pediatrie B-ALL). Hoewel deze vorm meestal een gunstige prognose heeft, is ze verantwoordelijk voor zo'n 25% van alle hervallen bij pediatrie B-ALL. Een belangrijke uitdaging is dan ook te begrijpen waarom deze patiënten toch een terugval krijgen.



HeH B-ALL-cellen worden gekenmerkt door een abnormaal hoog aantal chromosomen, waarna ze bijkomende mutaties verwerven. Die mutaties komen vaak voor in de RAS signaalweg, onder andere in de genen NRAS en KRAS.

In recente studies in ons laboratorium deden we een opmerkelijke ontdekking: bij alle onderzochte HeH B-ALL-patiënten bleken mutaties in NRAS en/of KRAS aanwezig te zijn, maar soms maar in een klein aantal van de leukemiecellen. Bovendien kwamen bij eenzelfde patiënt vaak meerdere NRAS of KRAS mutaties tegelijk voor. Dit toont aan dat RAS mutaties een kenmerk zijn van dit subtype leukemie, maar hun biologische rol blijft een raadsel.

Onze hypothese is dat de cellen met RAS mutaties niet zomaar passief aanwezig zijn, maar actief bijdragen aan de ontwikkeling en het overleven van de leukemie. Tegelijk vormen ze mogelijk een therapeutische kwetsbaarheid, die benut kan worden om effectievere behandelingen te ontwikkelen.

Om dit te onderzoeken, ontwikkelen we cel- en muismodellen die de leukemie zo getrouw mogelijk nabootsen. Met deze modellen zullen we onderzoeken welke invloed de RAS mutante cellen hebben op de groei, overleving en het gedrag van de leukemie.

Daarnaast testen we verschillende geneesmiddelen die de RAS signaalweg afremmen. We onderzoeken of deze behandelingen cellen met RAS mutaties selectief kunnen elimineren, en of het uitschakelen van de RAS mutaties volstaat om de hele leukemie te doen krimpen of zelfs te elimineren.



ME TO YOU
SAMEN STERK



Met dit project willen we de rol van de NRAS en KRAS mutaties in HeH B-ALL beter begrijpen om zo nieuwe therapieën te ontwikkelen voor kinderen met HeH B-ALL. Zo hopen we bij te dragen aan betere prognoses, meer gepersonaliseerde behandelingen en minder kans op herval bij leukemiepatiënten.