

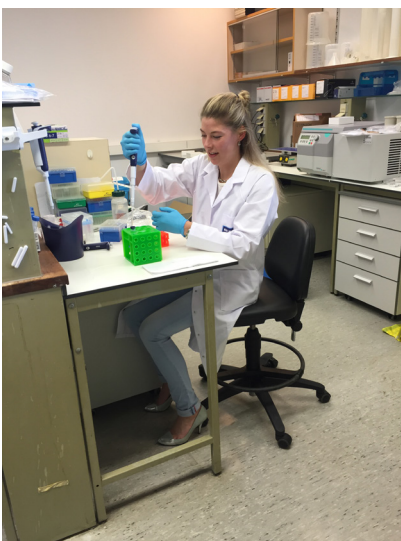


ME TO YOU  
SAMEN STERK



## Ontwikkeling van efficiëntere en minder toxische therapieën voor kinderen met T-cel leukemie!

Leukemie is de meest voorkomende vorm van kanker op kinderleeftijd. De meeste kinderen met leukemie worden gediagnostiseerd met acute lymfatische leukemie van de T- of B-cellen. Deze kinderen hebben overlevingskansen boven de 90% door de behandeling met intensieve chemotherapieën die niet alleen de leukemie cellen schade toe brengen, maar ook de gezonde cellen beschadigen. Dit uit zich vaak op latere leeftijd als concentratie problemen door schade aan het centrale zenuw stelsel, verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde kans op het ontwikkelen van secundaire kankers ten gevolge van de intensieve chemotherapie behandeling. Ook keert in sommige gevallen de leukemie na verloop van tijd weer terug, dit noemen we een recidief. Een recidief verkleint de kans op genezing van de leukemie naar 20% bij een vroeg recidief en 70% bij een laat recidief.



Om de kwaliteit van leven, de late termijn effecten en de kans op een recidief te verkleinen wordt er getracht specifiekere therapieën te ontwikkelen die gericht zijn tegen de defecten in de leukemie cellen, waarbij we de gezonde cellen niet aantasten. Daarom onderzoeken we de effecten van genetische fouten die resulteren in de ontwikkeling van leukemie en hoe we die met een therapie specifiek kunnen remmen. We hebben ontdekt dat genetische fouten (o.a. mutaties) in het ribosoom (eiwit productie machine in de cel) voorkomen in kinderen met acute lymfatische leukemie van de T-cellen, waarbij een specifieke mutatie in ribosomaal eiwit RPL10 (RPL10 R98S) het vaakst voorkomt. Het is nog onbekend wat deze RPL10 R98S ribosomale genetische fout voor gevolgen heeft. Wij ontdekten dat RPL10 R98S zorgt voor een betere overleving van de leukemie cel. De cellen hebben zich dusdanig aangepast dat ze goed tegen allerlei vormen van stress kunnen waar normale cellen van dood



ME TO YOU  
SAMEN STERK



gaan (in apoptose gaan). We hebben gevonden dat deze cellen zich aanpassen door hun cel metabolisme te herprogrammeren. Door deze metabole herprogrammering vertonen de cellen verhoogde aanwezigheid van een overlevingsfactor, genaamd Bcl-2. Dit Bcl-2 eiwit beschermt de leukemie cellen met een RPL10 R98S mutatie tegen apoptose en is niet aanwezig in normale cellen, waardoor dit dus een goed aangrijpingspunt zou zijn voor een nieuwe therapie. Om dit te testen hebben we in muismodellen onderzocht of een lage dosis van een geneesmiddel dat Bcl-2 remt ('venetoclax') specifiek de ontwikkeling van humane leukemie met de RPL10 R98S mutatie kan onderdrukken. Deze anti-Bcl-2 therapie wordt al toegepast als tweede lijns therapie in volwassen leukemie patiënten.

In ons muismodel hebben we kunnen aantonen dat de leukemie cellen zeer gevoelig zijn aan de therapie en dat we de leukemie ontwikkeling in het bloed kunnen remmen en de vergroting van de milt (zoals ook vaak gezien in patiënten met leukemie) ook zo goed als volledig kan voorkomen. We zien ook een reductie van leukemie cellen in het beenmerg, maar er zijn wel nog resterende humane leukemie cellen in het beenmerg aanwezig. Om ook de cellen in het beenmerg volledig te laten verdwijnen en de muizen te genezen van hun leukemie gaan we in het huidige "Me To You" project de Bcl-2 remmingstherapie combineren met een lage dosis chemotherapie, wat ook representatief is voor de situatie in patiënten. Met deze studie proberen we een snelle toepassing te verwezenlijken voor Bcl-2 remmingstherapie als toevoeging aan het huidige therapie schema voor kinderen met leukemiën die worden gekarakteriseerd door RPL10 R98S mutaties.

Kim Kampen  
PhD in Medical Sciences  
KU Leuven, Leuvens Kanker Instituut ( LKI )

