

**“Biologische processen die een rol spelen bij TEL-AML1-leukemie”****Algemene gegevens:**

Projectcode:	EMCR 2010-4687
Titel project:	‘Biology of TELAML1-positive ALL in children: role of microenvironment / stromal interaction.’
Projectleider(s):	Dr. M.L. den Boer.
Instituut:	Erasmus MC-Sophia
Startdatum:	01-02-2011
Onderzoekperiode:	4 jaar
Tumorsoort:	leukemie
Financiering KWF:	€ 552.200,-

**Achtergrond**

Verreweg de meeste kinderen met leukemie (bloedcelkanker) zijn te genezen met (een combinatie van) geneesmiddelen. Desondanks is het de meest voorkomende doodsoorzaak op kinderleeftijd. Het is dus van groot belang om nieuwe behandelingen te ontwikkelen voor kinderen met leukemie die niet genezen ondanks intensieve therapie.

**TEL-AML1: een cruciale DNA-afwijking**

Leukemie kenmerkt zich door specifieke afwijkingen in het DNA. Deze afwijkingen bepalen het verloop van de ziekte. Eén van deze afwijkingen is de koppeling van de genen TEL en AML1. Hierdoor ontstaat het TEL-AML1-gen. Bij ongeveer een kwart van de kinderen met acute lymfatische leukemie komt dit gen voor. Bij een deel van hen blijkt de leukemie na een tijdje toch weer terug te keren, ondanks de zware behandeling die in eerste instantie effectief leek te zijn.

**Doel van de studie**

In deze studie wordt de biologie achter TEL-AML1-leukemie onderzocht om te verklaren waarom bestaande behandelingen niet altijd het gewenste effect hebben.

**Plan van aanpak**

1. Het bestuderen van specifieke genen in leukemiecellen met het TEL-AML1-gen. De onderzoekers gaan deze genen 1 voor 1 uitzetten om te kijken wat het belang is van deze genen voor het overleven van leukemiecellen. Gemeten wordt of het uitzetten van deze genen ervoor zorgt dat de leukemiecellen doodgaan en/of gevoeliger worden voor medicijnen.
2. Het bestuderen van de rol van het beenmerg. Leukemie ontstaat in het beenmerg in het binnenste van botten. In dit beenmerg bevinden zich ook cellen die de leukemiecellen voorzien van voedingsstoffen: de zgn. *mesenchymale cellen*. De onderzoekers willen weten hoe deze mesenchymale cellen bijdragen aan het overleven en woekeren van leukemiecellen. Deze kennis kan aanknopingspunten geven om de leukemie beter te kunnen behandelen.
3. Het bestuderen van de invloed van mesenchymale cellen op het ontstaan van resistentie tegen het geneesmiddel L-asparaginase.

**Belang voor de patiënt**

De resultaten uit dit onderzoek kunnen bijdragen aan het toepassen van specifiekere medicijnen die beter zijn afgestemd op de biologie van de leukemie van individuele patiënten. Het uiteindelijke doel is om de genezingskans voor kinderen met TEL-AML1-leukemie te verbeteren met zo min mogelijk bijwerkingen.

### **Voortgangsrapportage (d.d. 8 april 2014)**

Projectleider dr. Monique den Boer:

“We hebben ontdekt dat als we leukemiecellen uit het beenmerg losweken de leukemiecellen gevoeliger worden voor chemotherapeutische medicijnen. Naast het losweken van de leukemiecellen hebben we ook een aantal eiwitten ontdekt die iets vertellen over de functie van het TEL-AML1-gen in de leukemiecellen. Zo kenmerkt TEL-AML1-leukemie zich door een verhoogde activiteit van 2 eiwitten die zich aan het oppervlak van de leukemiecel bevinden. Deze eiwitten zouden ook wel eens geactiveerd kunnen worden door factoren die de beenmergcellen uitscheiden, waardoor de TEL-AML1-leukemiecellen kunnen overleven. Ons onderzoek richt zich daarom nu op het remmen van deze eiwitten als mogelijk doelwit voor nieuwe geneesmiddelen die specifiek gericht zijn tegen TEL-AML1-leukemie. Hiermee hopen we deze vorm van leukemie veel effectiever te kunnen behandelen.

Verder hebben we ontdekt dat de leukemiecellen een bepaald eiwit (genaamd CXCR4) overmatig aanmaken. Dit eiwit zorgt ervoor dat de leukemiecellen zich in het beenmerg nestelen. Leukemiecellen hebben veel meer van dit eiwit dan gezonde bloedcellen. Hoe sterker de leukemiecellen dit CXCR4 aanmaken, hoe slechter de leukemiecellen reageren op de chemotherapie die aan de patiënt wordt gegeven. Het uitschakelen van deze eiwitfunctie zou de gevoeligheid voor chemotherapie dus mogelijk kunnen verhogen.”