

## Onderzoekers aan het woord

---

**Monique de Boer, Kinderoncologisch centrum Sophia Kinderziekenhuis - Erasmus MC Rotterdam, ruim 22 jaar werkzaam binnen de kinderoncologie.**



### **Wat onderzoek je?**

In mijn onderzoeksgroep werken onderzoekers en analisten aan onderzoek naar acute lymfatische leukemie, in het bijzonder aan onrijpe B-cel leukemie. Deze vorm van bloedkanker komt bij 20-25% van de kinderen met kanker voor. We onderzoeken waarin leukemiecellen zich onderscheiden van normale, gezonde witte bloedcellen.

Ook onderzoeken we wat de oorzaken kunnen zijn van ongevoeligheid voor de chemotherapeutische medicijnen die in de behandeling van acute lymfatische leukemie gebruikt worden. Als derde onderzoeken we waarom leukemiecellen zich thuisvoelen in het beenmerg in de botten en daar snel kunnen delen en aan chemotherapie proberen te ontsnappen.

### **Waarom is onderzoek naar dit onderwerp zo belangrijk?**

Door de biologie van de ziekte acute lymfatische leukemie beter te begrijpen, hopen we nieuwe aanknopingspunten te vinden waarom 20% van de kinderen niet geneest met de huidige therapeutische mogelijkheden. Bovendien denken we dat laboratoriumonderzoek zal ontrafelen waarin een leukemiecél anders is dan een gezonde cel. Die kennis is nodig om meer doelgerichte medicijnen te ontwikkelen die de leukemiecél doodt en de gezonde cellen zoveel mogelijk intact laat.

### **Wat hoop je (op korte termijn) met dit onderzoek te bereiken?**

Recent hebben we in het laboratorium ontdekt dat er in de leukemiecellen van patiënten soms kleine afwijkingen in het DNA zitten, dit worden puntmutaties genoemd. Vroeger dachten we dat die puntmutaties niet bestonden, maar door de ontwikkeling van gevoelige moleculair biologische technieken (zogenaamde next-generation sequencing) hebben we ontdekt dat leukemie bij een patiënt soms uit meerdere verschillende soorten leukemiecellen bestaat, ieder met een andere

## Onderzoekers aan het woord

---

puntmutatie. We zien dat patiënten met bepaalde puntmutaties een minder goede prognose hebben. In het laboratorium zoeken we nu uit voor welke medicijnen die patiënten dan nog wel gevoelig zijn

Op korte termijn hopen we de diagnostiek van acute lymfatische leukemie uit te breiden met het meten van deze puntmutaties bij aanvang van de ziekte, maar ook tijdens het monitoren van de respons van de patiënt. Als de leukemiecellen met de puntmutaties dan niet goed reageren op de gangbare medicijnen, hopen we dat we sneller een andere behandeling kunnen gaan aanbieden, het liefst met specifiekere medicijnen. Zover is het (helaas) nog niet, omdat we nog niet weten welke medicijnen ook daadwerkelijk bij kinderen gegeven mogen worden.

### **Wat maakt onderzoek naar kinderkanker zo lastig/ongrijpbaar?**

Kinderkanker is niet één ziekte, maar een verzameling van veel verschillende soorten kanker waaronder kanker van de witte bloedcellen (leukemie en lymfoom), zenuwstelseltumoren (neuroblastomen), hersentumoren, niertumoren, spiertumoren, bottumoren en nog vele anderen. Elk soort kanker heeft weer vele varianten, denk aan leukemie dat weer opgedeeld kan worden in B en T-cel leukemie, en de B-cel leukemie kan weer onderverdeeld worden in vele subgroepen. Die enorme diversiteit aan soorten kinderkanker, maakt het ook lastig om de biologie van kanker te doorgronden en betere, meer specifieke behandelingen te ontwikkelen. In de afgelopen jaren is het onderzoek in een stroomversnelling gekomen doordat er een revolutie is geweest in de technische mogelijkheden zodat we nu veel onderzoek kunnen verrichten met maar hele kleine hoeveelheden patiëntmateriaal. Uiteindelijk hebben we met kinderen te maken waarbij je niet ongelimiteerd cellen en weefsels kunt weghalen.

Behalve de heterogeniteit tussen kankersoorten, maar ook binnen een en dezelfde patiënt wordt het onderzoek ook bemoeilijkt doordat de omgeving van de kankercellen een grote rol speelt in de bescherming van de kankercellen tegen medicijnen en ook de groei en overleving van kankercellen stimuleert. In ons onderzoek besteden we daarom ook veel aandacht aan hoe we het ondersteunende micromilieu kunnen manipuleren zodat de leukemiecellen gevoeliger worden voor de chemo-medicijnen. Dit is lastig onderzoek omdat we in het laboratorium natuurlijk niet heel goed het micromilieu kunnen nabootsen dat heerst binnenin het beenmerg in onze botten. Maar stap voor stap komen we wel steeds verder in onze zoektocht.

De laatste grote horde die genomen moet worden is dat het moeilijk is om de juiste anti-kanker medicijnen te vinden voor kinderen, gegeven ook de vele verschillende variaties binnen een en dezelfde kankersoort maar vooral ook omdat geneesmiddelenonderzoek bij kinderen op veel (terechte) bezwaren stuit. Het is daarom belangrijk om goed

## Onderzoekers aan het woord

---

laboratoriumonderzoek uit te voeren, waarmee gerichte keuzes gemaakt kunnen worden welke potentiële medicijnen wel en niet in aanmerking komen voor klinische studies.

Bundeling van (internationale) krachten is zeer belangrijk om verder te komen in ons onderzoek, iets waar we als groep heel hard aan werken door veelvuldig met onze collega's binnen en buiten Nederland te overleggen.

Afgelopen tijd is een grote stap voorwaarts gemaakt in het ontwikkelen van een nationaal kinderoncologisch ziekenhuis, het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie. Ik heb hoge verwachtingen van dit centrum omdat hier de patiënten, het laboratoriumonderzoek en geneesmiddelenonderzoek bij elkaar komen!