

**HET BETER BEGRIJPEN VAN LYMFKLIERKANKER:
OP WEG
NAAR GEPERSONALISEERDE THERAPIE**

Onderzoek uitgevoerd door prof. dr. Marie José Kersten, internist-hematoloog en prof. dr. Steven Pals, patholoog

**Eerste project gefinancierd door Fonds op Naam Lymph&Co
d.d. 23 februari 2015**

Inleiding

Ongeveer één op de 50 personen krijgt tijdens zijn of haar leven de diagnose lymfklierkanker. Alleen al in Nederland komen er meer dan 4.000 nieuwe patiënten per jaar bij en dit aantal neemt toe. Ondanks intensieve behandelingen overlijden in Nederland jaarlijks meer dan 1.000 patiënten als gevolg van deze ziekte.

Lymfklierkanker is een kwaadaardige ontsporing van afweercellen die daardoor ongebreideld groeien. Er bestaat een groot aantal verschillende vormen van lymfklierkanker met zeer verschillende ziekteverschijnselen, behandelingen en prognose. Ondanks het feit dat patiënten met lymfklierkanker een intensief behandeltraject doormaken, gaan er nog steeds patiënten dood aan deze aandoening. Verdere verbetering van de prognose lijkt niet te verwachten door intensivering van de chemotherapie. Onderzoek om een beter begrip te krijgen van wat er in de lymfklierkankercellen misgaat en van de processen die ten grondslag liggen aan de groei van deze cellen, kan leiden tot het identificeren van nieuwe manieren om lymfklierkanker gericht aan te pakken.

Fonds op Naam Lymph&Co

Op 9 oktober 2014 heeft Bernhard van Oranje het Fonds op Naam Lymph&Co bij de AMC Foundation opgericht. Het Fonds op Naam heeft als doel om fundamenteel onderzoek naar lymfklierkanker te ondersteunen en meer aandacht te genereren voor deze vorm van kanker. Bij oprichting van Lymph&Co is het doel vastgesteld voor besteding van de eerste 500.000 euro die via het Fonds op Naam geworven zal worden. Het betreft een specifiek onderzoeksproject van prof. dr. Marie José Kersten, internist-hematoloog, en prof. dr. Steven Pals, patholoog. In dit document wordt het onderzoeksproject met de titel "Het beter begrijpen van lymfklierkanker: op weg naar een gepersonaliseerde therapie" in lektaal beschreven. Dit project is ook wetenschappelijk beschreven in het document "Towards personalized treatment for aggressive lymphomas arising in immune-compromised individuals and at immune-privileged sites".

De onderzoekers

Prof. dr. Marie José Kersten is opgeleid in het AMC en deed na haar promotie met een persoonlijke beurs van het KWF 2 jaar onderzoek in Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York en in het Antoni van Leeuwenhoekhuis (AvL). Na nog 4 jaar in het AvL gewerkt te hebben als staf lid werkt zij sinds meer dan 10 jaar weer in het AMC, waar zij momenteel 5 promovendi begeleidt en per 1 juli hoofd wordt van de afdeling hematologie. Zij is mede-oprichter van het Lunenburg Lymphoma Phase I/II consortium (een consortium dat tot doel heeft nieuwe middelen in studieverband sneller ter beschikking te krijgen voor patiënten in Nederland). Naast haar functie in het AMC is zij o.a. ook vicevoorzitter van de landelijke HOVON lymfoomwerkgroep en voorzitter van de Scientific Working Group Lymphoma van de European Hematology Association.

Prof. dr. Steven Pals is sinds 20 jaar hoofd van het moleculaire Immuno- en Hematopathologie laboratorium van het AMC en verantwoordelijk voor de diagnostiek, fundamentele en translationele research op het gebied van lymfomen. Hij is auteur van meer dan 150 wetenschappelijke publicaties over dit onderwerp. Hij is initiatiefnemer van LYMMCARE (zie hieronder) en adviseur van onder meer het Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale France (INSERM), de Medical Research Council (MRC) UK, Leukaemia & Lymphoma Research UK, en de Swiss National Science Foundation (SNSF).

Binnen het AMC hebben de afdelingen hematologie, pathologie en immunologie de krachten gebundeld en LYMMCARE opgericht (Lymphoma and Myeloma Center Amsterdam). De doelstellingen van LYMMCARE omvatten het doen van onderzoek naar het ontstaan van en de behandeling van lymfklierkanker, chronische lymfatische leukemie en multipel myeloom, met als uiteindelijke doel het verbeteren van de vooruitzichten van deze patiënten. In totaal zijn meer dan 25 onderzoekers werkzaam in deze groep. Daarnaast speelt het AMC een vooraanstaande rol in de relevante lymfoom onderzoeksgroepen, zowel nationaal als internationaal.

Doel van het onderzoeksproject

Het doel van het onderzoeksproject is beter begrijpen hoe lymfklierkankercellen groeien. Hiermee wordt een basis gelegd voor het ontwikkelen van gepersonaliseerde therapieën in de toekomst.

Achtergrond bij het onderzoeksproject

Kanker ontstaat in het algemeen door een verstoorde balans tussen celdeling en celdood. Normaal gesproken delen cellen alleen als dat nodig is en ze daar een signaal voor krijgen vanuit de omgeving (bijvoorbeeld als er een infectie is, zullen afweercellen moeten gaan delen). Dit signaal wordt via zogenaamde signaleringspaden vanaf de celwand doorgeleid naar de celkern. Als de afweerreactie niet meer nodig is, verdwijnt het signaal om te delen en schakelen de afweercellen een programma in dat leidt tot geprogrammeerde celdood. Tumorcellen kunnen zelf ook via mutaties (veranderingen in het DNA) specifieke signaleringspaden aan- of uitschakelen. Hierdoor kunnen ze blijven delen, ook als daar geen signaal voor wordt gegeven, en gaan ze vaak minder snel dood.

Naast de veranderingen in het DNA zijn signalen uit de micro-omgeving van de tumorcellen essentieel voor de groei en de overleving van lymfklierkankercellen. Deze interactie met de micro-omgeving kan worden beschouwd als de "Achilleshiel" (kwetsbare plek) van de tumor en biedt een belangrijke mogelijkheid om de tumor aan te pakken. Door nieuwe en verfijnde technieken kunnen zowel veranderingen in het DNA als de genoemde signalen uit de micro-omgeving tegenwoordig nauwkeurig worden geanalyseerd.

Lymfklierkanker is een heterogene groep die wordt onderverdeeld in indolente (traag groeiende) en agressieve lymfomen, bijvoorbeeld in de hersenen en de testikels. De laatste tien jaar heeft onderzoek aangetoond dat bij indolente lymfomen de tumor sterk afhankelijk is van de interactie met de micro-omgeving. Door de snelle groei van agressieve lymfomen wordt gedacht dat deze lymfomen autonoom zijn en niet afhankelijk van hun micro-omgeving. Tot nu toe is de relatie tussen zeer agressieve lymfomen en de micro-omgeving dan ook nauwelijks onderzocht. Toch zijn er inmiddels voldoende aanwijzingen om aan te nemen dat ook bij agressieve lymfomen de interactie met de micro-omgeving van invloed is op de groei en overleving van de tumorcellen.

Samenvatting van het onderzoeksproject

In het project zal de relatie tussen de agressieve lymfomen en hun micro-omgeving nader worden geanalyseerd in twee specifieke patiëntengroepen:

- a) Lymfklierkanker bij patiënten met een verstoorde afweer, zoals patiënten met een HIV-infectie of patiënten die met afweerremmende medicijnen worden behandeld;
- b) Lymfklierkanker die ontstaat op plaatsen in het lichaam waar het afweersysteem niet bij kan (zoals de hersenen en testikels).

Door specifiek te kijken naar deze twee patiëntengroepen hopen de onderzoekers om nieuwe targets (aangrijpingspunten) te identificeren voor therapie, waardoor de ontwikkeling van een gepersonaliseerde therapie voor deze specifieke patiëntengroep gerealiseerd kan worden.

Resultaten van deze studie kunnen mogelijk ook dienen als een blauwdruk voor de ontwikkeling van een gepersonaliseerde therapie voor andere agressieve en indolente vormen van lymfklierkanker.

In het onderzoeksproject zullen 5 onderlinge samenhangende onderzoekstappen worden ondernomen:

- 1) Bepaling van de veranderingen in het DNA in agressieve vormen van lymfklierkanker. Hierbij wordt specifiek gekeken naar veranderingen die voorkomen bij patiënten met een gestoorde afweer, zoals bij HIV patiënten en op plekken in het lichaam waar afweercellen niet kunnen komen, zoals in de hersenen.
- 2) Meer functionele analyse van de signaleringspaden in de tumor (de “bedrading” in de cel die belangrijk is voor groei en overleving van de tumorcel);
- 3) Analyse van de signalen uit de omgeving van de tumorcellen die bijdragen aan de groei en overleving van de tumorcellen;
- 4) Ontwikkelen van nieuwe modellen voor het testen van nieuwe geneesmiddelen of combinaties van geneesmiddelen;
- 5) Op termijn: screenen van mogelijke remmers van deze signaleringspaden.

Duur van het onderzoeksproject

Het project heeft een looptijd van 4 jaar. Startdatum in overleg en afhankelijk van opbrengsten van het Fonds op Naam Lymph&Co.

Begroting

	Kosten in euro's
Promovendus (50.000 euro per jaar, 4 jaar)	200.000
Analist (60.000 euro per jaar, 3 jaar)*	180.000
Benchfee	120.000
Totaal	500.000

*Alternatief: i.p.v. de analist wordt een tweede promovendus voor 4 jaar aangesteld.
