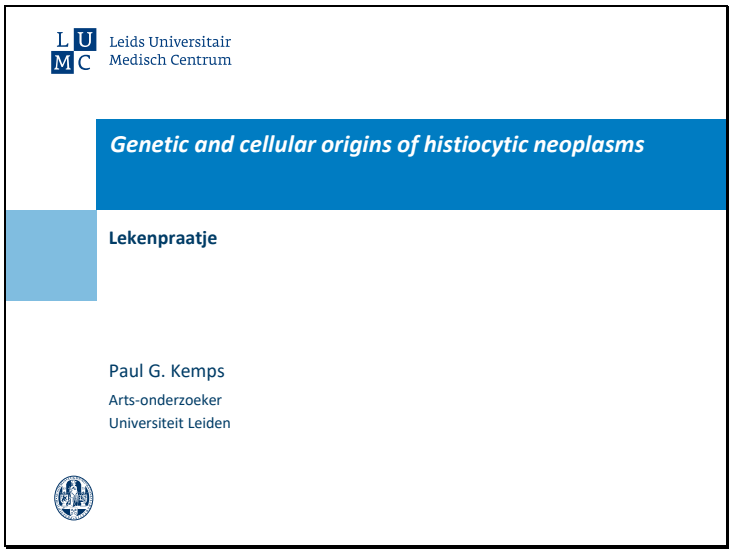
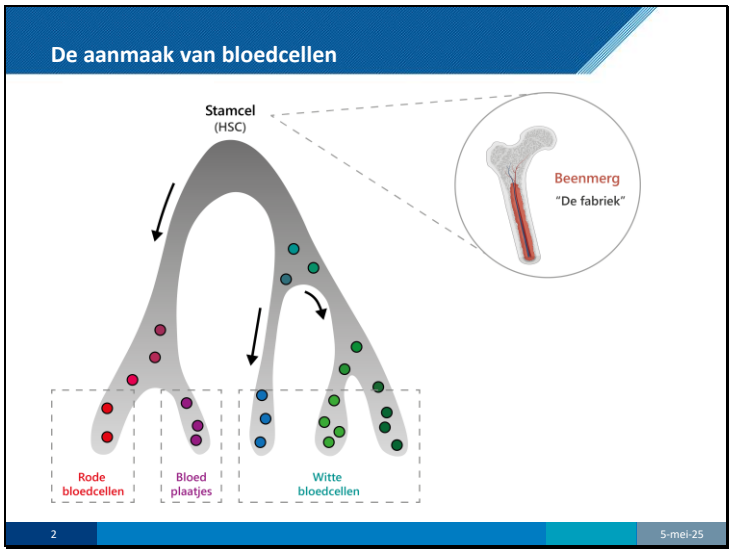
Slide 1



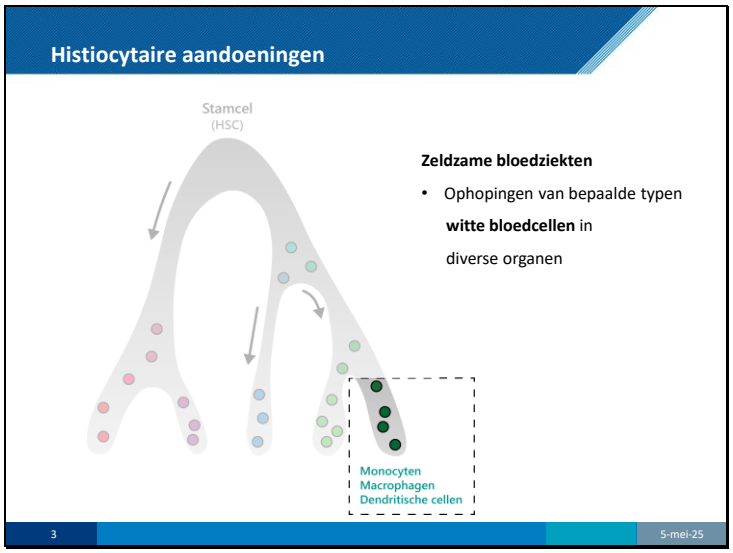
Mijn promotieonderzoek heeft zich gericht op de histiocytaire aandoeningen, een groep zeldzame bloedziektes. In deze presentatie leg ik uit wat de histiocytaire aandoeningen zijn, wat deze ziektes zo bijzonder maakt en welke inzichten het onderzoek heeft opgeleverd.

Slide 2



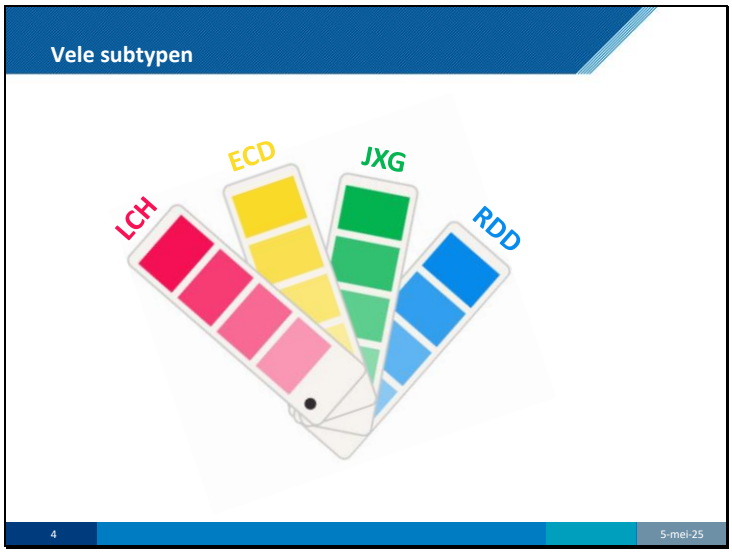
Om deze ziektes te kunnen begrijpen moeten we beginnen bij de normale situatie: de aanmaak van bloedcellen in het lichaam.
Dit proces kun je zien als een soort stamboom, waarbij de aanmaak bovenaan begint bij een stamcel, die geleidelijk kan uitrijpen tot de verschillende soorten bloedcellen in ons lichaam, waaronder rode bloedcellen, cellen die bloedplaatjes maken en diverse typen witte bloedcellen – die een belangrijke rol spelen in de afweer.
Omdat die stamcellen, waarmee het allemaal begint, met name in het beenmerg zitten, kan je het beenmerg als de bloedfabriek beschouwen.

Slide 3



Histiocytaire aandoeningen zijn zeldzame bloedziekten waarbij in het lichaam ophopingen ontstaan van bepaalde typen witte bloedcellen, namelijk abnormale monocyten, macrofagen en dendritische cellen – hier rechts onderin de stamboom weergegeven. Die ophopingen kunnen in vrijwel alle organen van het lichaam ontstaan. In tegenstelling tot leukemie, waarbij het bloed en beenmerg ook vol zitten met afwijkende witte bloedcellen, is bij histiocytaire aandoeningen het aantal afwijkende cellen in het bloed en beenmerg vaak beperkt. Dat is precies wat deze aandoeningen zo bijzonder maakt: het zijn bloedziekten, maar ze presenteren zich vaak meer als een solide tumor – als een ophoping van afwijkende cellen in het weefsel, bijvoorbeeld in het bot.

Slide 4



Binnen de histiocytaire aandoeningen kunnen verschillende subtypen worden onderscheiden. Dat kan je vergelijken met de verschillende kleuren in een kleurenpalet. Die subtypen hebben vaak ingewikkelde namen gekregen zoals LCH, voor Langerhanscelhistiocytose, ECD, voor Erdheim-Chester Disease, en JXG, voor juveniel xanthogranuloom. En zo zijn er nog veel meer. Sommige van die aandoeningen komen meer bij kinderen voor, zoals LCH en JXG, terwijl anderen juist meer bij volwassenen voorkomen, zoals ECD.

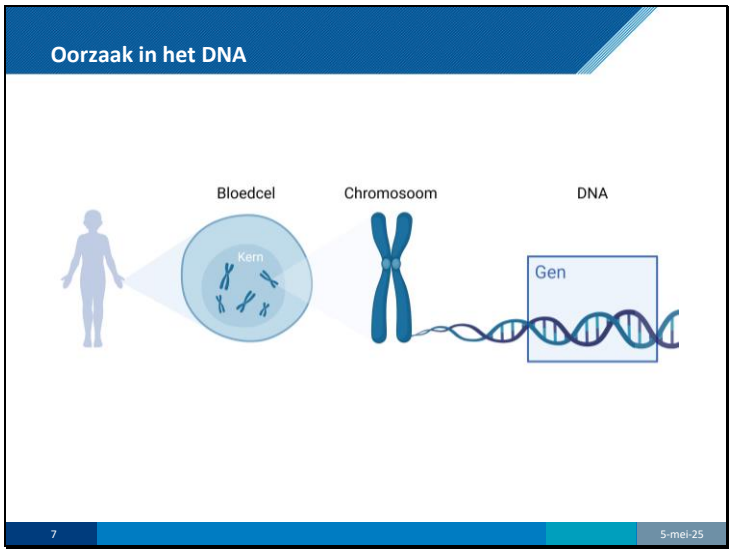
Slide 5

Om het nog ingewikkelder te maken, zijn al die zeldzame ziekten opvallend heterogeen, waarbij sommige patiënten een ernstige vorm van de ziekte hebben, die vaak systemische therapie zoals chemotherapie vereist, terwijl andere patiënten juist een milde vorm van de ziekte hebben, die bijvoorbeeld maar op 1 plek in het lichaam zit en geen of alleen lokale therapie behoeft.

Slide 6

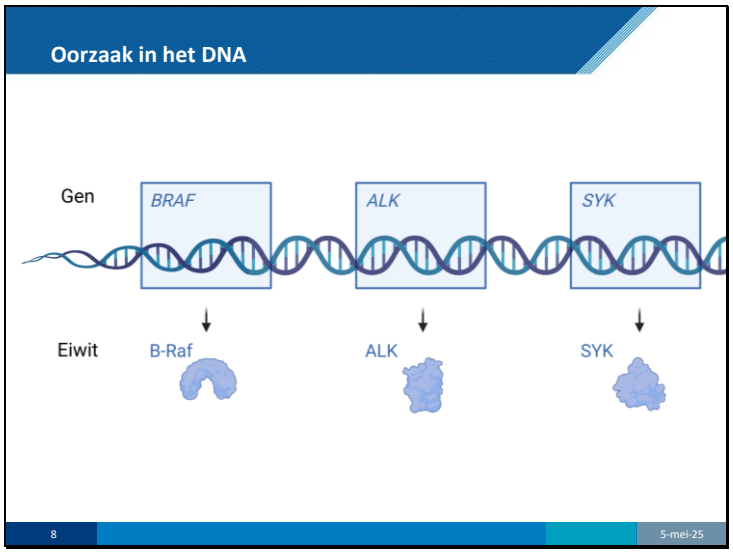
Voor een lange tijd hebben we niet goed begrepen wat die verschillende histiocytaire aandoeningen nou veroorzaakt. Dat veranderde echt in 2010, toen voor de eerste histiocytaire aandoening, namelijk LCH, werd ontdekt dat de oorzaak van de ziekte ligt in het DNA van de afwijkende witte bloedcellen. In de jaren daarop werd duidelijk dat ook veel andere histiocytaire aandoeningen worden veroorzaakt door soortgelijke DNA afwijkingen.

Slide 7



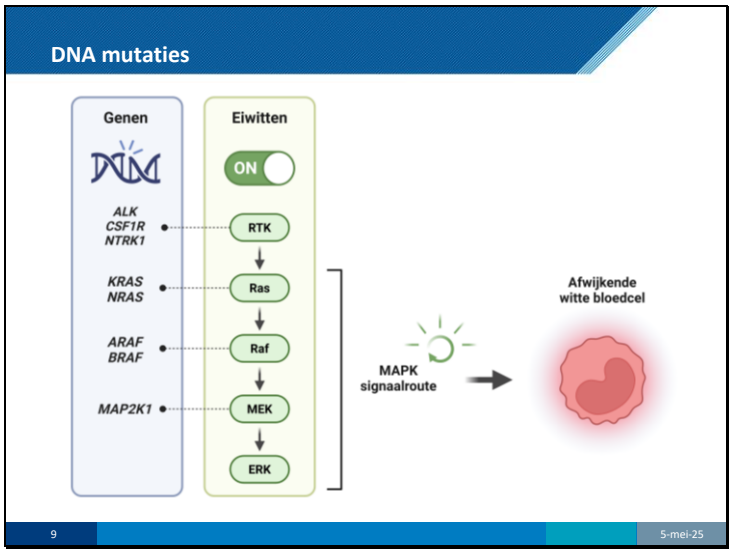
DNA is onze genetische code die als lange slierten opgerold zit in de chromosomen in de kern van elke cel. Verspreid over dat DNA zitten specifieke stukjes DNA, genaamd genen, die de instructies bevatten voor de productie van eiwitten in de cel.

Slide 8



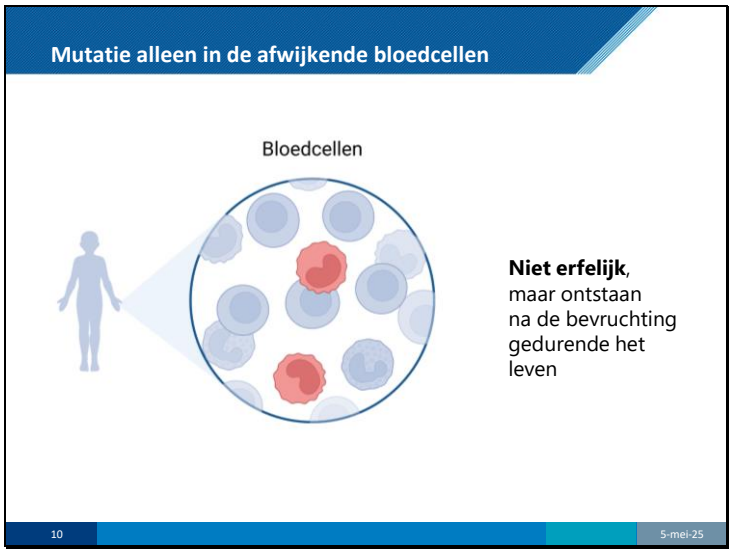
Zo codeert het gen *BRAF* voor het eiwit B-Raf, het gen *ALK* voor het eiwit ALK en het gen *SYK* voor het eiwit SYK.

Slide 9



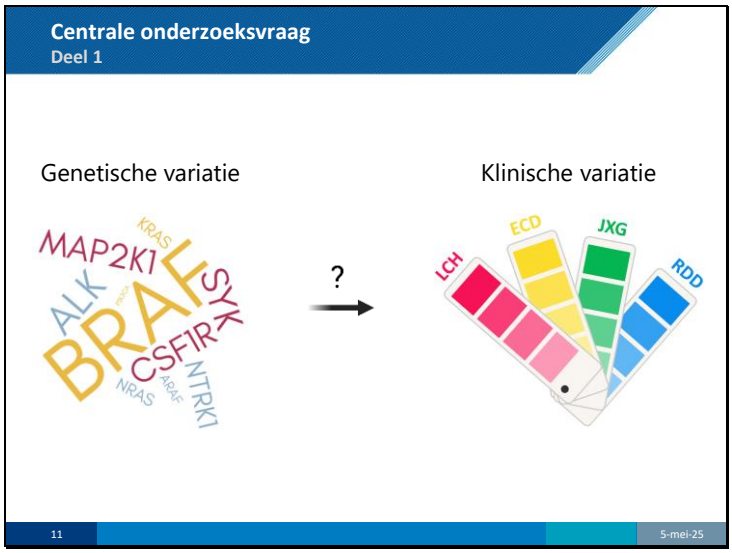
Bij histiocytaire aandoeningen zitten de DNA afwijkingen – ook wel mutaties genoemd – in een specifieke groep van genen die allemaal betrokken zijn bij 1 bepaalde signaalroute in de cel, waardoor die signaalroute continu geactiveerd wordt en de cel zich abnormaal gaat gedragen en delen.

Slide 10



Het is belangrijk om te benadrukken dat die mutatie niet erfelijk is, maar is ontstaan in 1 bloedcel ergens gedurende het leven en dus alleen in de afwijkende witte bloedcellen zit.

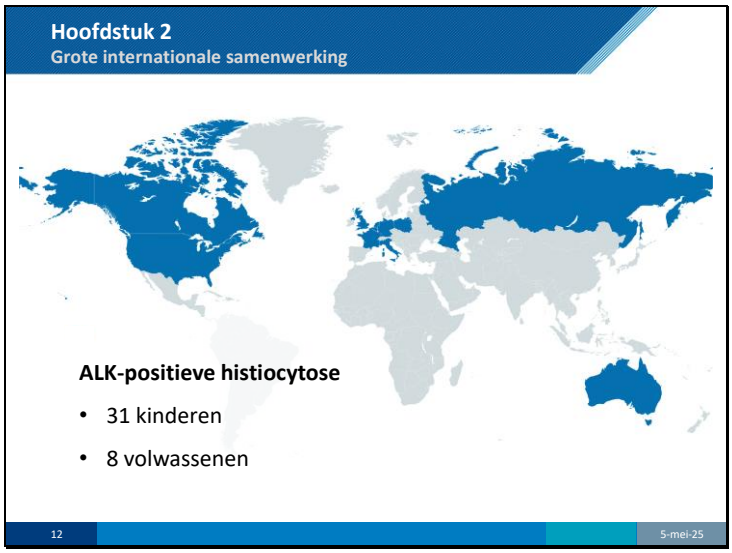
Slide 11



Omdat de mutaties in verschillende genen kunnen voorkomen, was een centrale vraag binnen mijn promotieonderzoek of die genetische variatie van de histiocytaire aandoeningen nou verband houdt met hun opvallende klinische heterogeniteit. Deze vraag vormt de kern van deel 1 mijn proefschrift. Daarnaast heb ik ook nog onderzoek gedaan naar in welke bloedcel de mutatie nou is ontstaan, de cellulaire origine van de ziekte, maar daar ga ik nu niet verder op in.

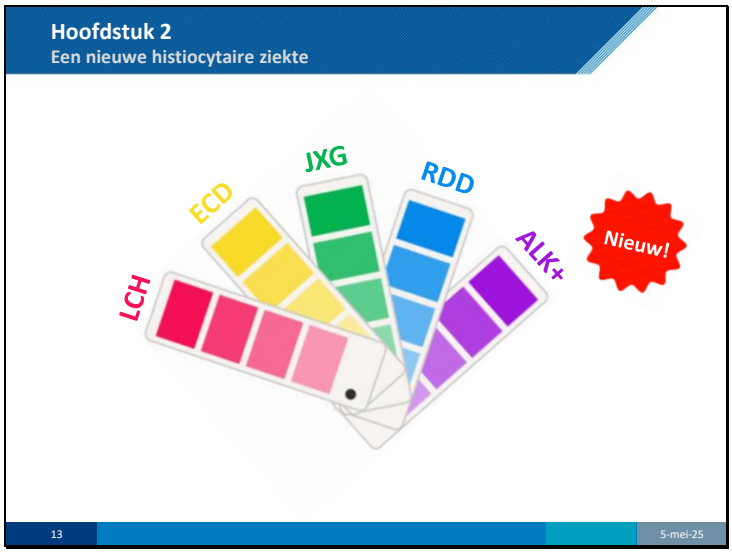
Om de eerste vraag te kunnen beantwoorden is het belangrijk om voldoende patiënten en hun histiocytaire aandoeningen te kunnen bestuderen. Bij zeldzame ziekten is dat niet altijd makkelijk en is het essentieel om met andere artsen en onderzoekers uit andere ziekenhuizen in Nederland en daarbuiten samen te werken.

Slide 12



Een mooi voorbeeld hiervan is de studie uit hoofdstuk 2 uit mijn proefschrift, wat een grote internationale samenwerking was van artsen en onderzoekers uit 11 landen in de wereld, waarbij we 39 patiënten onderzochten met een histiocytaire aandoening veroorzaakt door een mutatie in het gen ALK. Die aandoening noemen we daarom ALK-positieve histiocytose.

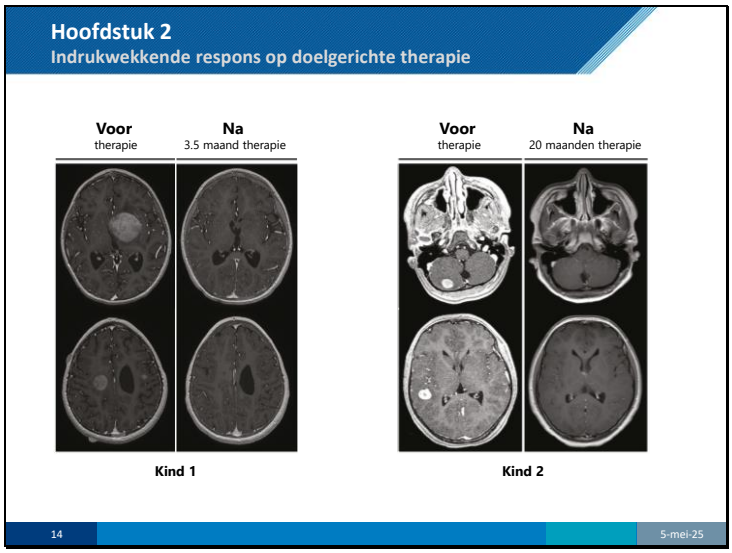
Slide 13



In deze grootste studie van de ziekte tot nu toe vonden we dat ALK-positieve histiocytose zodanig anders is dan de klassieke histiocytaire aandoeningen, met bijv. veel vaker tumoren in de hersenen, dat het eigenlijk het beste kan worden beschouwd als een aparte histiocytaire aandoening. In het jaar na onze publicatie is ALK-positieve histiocytose ook erkend als een nieuwe ziekte door de WHO.

Behalve voor het stellen van de juiste diagnose is kennis over de genetische oorzaak van de ziekte ook van groot belang voor de behandeling van de patiënt, gezien er tegenwoordig doelgerichte medicijnen bestaan die specifiek aangrijpen op de afwijkende eiwitten die het gevolg zijn van de mutaties.

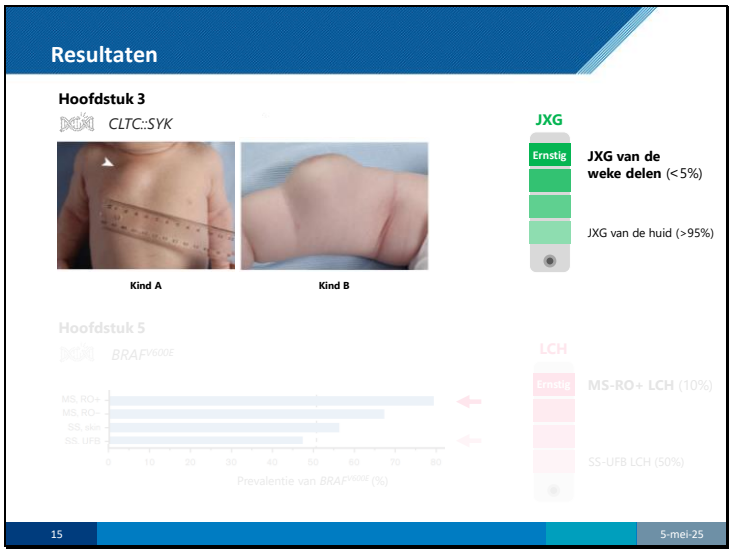
Slide 14



Zo hebben we in onze studie laten zien dat doelgerichte therapie met remmers van het eiwit ALK heel effectief is in de behandeling van ALK-positieve histiocytose. Dus wat je hier ziet, als voorbeeld, zijn beelden van het hoofd van 2 kinderen met ALK-positieve histiocytose, waarbij voor therapie verspreid in de hersenen meerdere tumoren zitten: dat zijn de witte bollen. Bij beide kinderen zie je dat die tumoren na enkele maanden van doelgerichte therapie vrijwel volledig zijn verdwenen, terwijl die bij het eerste kind niet hadden gereageerd op conventionele chemotherapie.

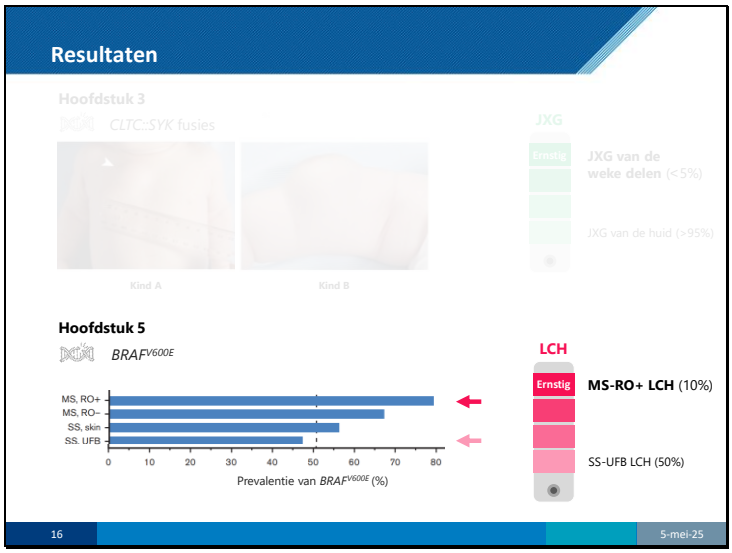
Dit onderstreept hoe waardevol het is om de specifieke genetische oorzaak van de ziekte te weten, niet alleen voor de diagnostiek, maar ook voor de behandeling van de patiënt.

Slide 15



Als we vervolgens naar de klassieke histiocytaire aandoeningen kijken, dan vonden we ook daar - in verschillende onderzoeken - een belangrijke rol voor de genetische oorzaak van de ziekte, waarbij bepaalde DNA afwijkingen geassocieerd waren met specifieke klinische manifestaties. Zo onderzochten we in de studie uit hoofdstuk 3 van mijn proefschrift kinderen met een zeldzame vorm van JXG, waarbij er sprake was van grote weke delen tumoren, terwijl JXG normaal tot uiting komt als kleine bulten in de huid die vaak spontaan in regressie gaan. In die weke delen tumoren van deze kinderen onder de 2 jaar vonden we herhaaldelijk een mutatie in het gen *SYK*, die heel specifiek blijkt te zijn voor deze zeldzame vorm van de ziekte. Het mooie is dat ook hiervoor weer doelgerichte medicijnen bestaan – namelijk remmers van het eiwit SYK.

Slide 16



Als laatste voorbeeld onderzochten we ook de meest bekende histiocytaire aandoening, namelijk Langerhanscelhistiocytose (LCH), waarbij we samen met internationale collega's meer dan 300 kinderen met deze ziekte analyseerden en aantoonden dat een specifieke mutatie in het gen *BRAF* – genaamd *BRAFV600E* – sterk geassocieerd is met ernstigere vormen van de ziekte. Zo heeft 80% van de kinderen met de meest ernstige vorm van LCH deze mutatie, terwijl andere genetische oorzaken van de ziekte – zoals mutaties in het gen *MAP2K1* – juist vaker voorkwamen bij gelokaliseerde vormen van de ziekte.

Slide 17

Concluderend laten de verschillende onderzoeken zien dat de klinische heterogeniteit van de histiocytaire aandoeningen sterk verbonden is aan de genetische diversiteit van deze ziekten.

Dit inzicht helpt ons niet alleen in het begrip van deze ziekten, maar is ook van belang voor het stellen van de juiste diagnose en voor de gepersonaliseerde behandeling van de patiënt. Wij en anderen hebben immers laten zien dat doelgerichte therapie heel effectief is en echt een doorbraak is in de behandeling van patiënten met ernstige histiocytaire aandoeningen.

Slide 18

Afsluitend wil ik benadrukken dat mijn promotieonderzoek mogelijk is gemaakt door grote nationale en internationale samenwerkingen, wat essentieel is bij het onderzoek naar zeldzame ziekten, en waarbij ik alle collega’s heel erg wil bedanken voor al hun bijdragen!