

# Stichting Hematologisch-Oncologisch Wetenschapsonderzoek (SHOW)

## Bestuursverslag 2019

### Inleiding

De Stichting Hematologisch-Oncologisch Wetenschapsonderzoek (SHOW) is opgericht op 13 oktober 1997. Statuten zijn vanaf die datum niet gewijzigd. De doelstelling van de stichting is het bevorderen van wetenschappelijk onderzoek van de afdeling Klinische Hematologie van het AMC. Dit onderzoek betreft oorzaak, diagnostiek en behandeling van bloedziekten. De financiële middelen van de stichting worden gebruikt om delen van dit onderzoek te financieren. De financiering kan bestaan uit salariskosten voor onderzoekspersoneel (overigens niet in dienst van de stichting) of bijdragen in de materiële kosten van het onderzoek. Op 1 januari 2008 heeft de belastingdienst de stichting aangemerkt als een Algemeen Nut Beogende Instelling (ANBI). Conform de per 1-1-2014 geldende nieuwe ANBI voorwaarden van de belastingdienst zijn begin november 2013 op de website [www.steunhematologie.nl](http://www.steunhematologie.nl) bestuurssamenstelling, bestuursverslag, samenvatting financieel verslag en de SHOW folder geplaatst. Een jaarlijkse update is verplicht (vóór 1 juli).

### Overzicht van de belangrijkste ontwikkelingen in 2019

In 2019 werd in totaal 16.501,53 € aan donaties ontvangen.

### Activiteiten betreffende de doelstelling van de stichting

In 2019 werden de volgende activiteiten ondersteund met in totaal 174.313,14 €:

1. In 2019 werd 38.523,16 € betaald ter financiering van de sinds medio 2013 via de AMR aangestelde research analist(e). Deze analist(e) heeft een belangrijke rol in bewerking van bloedmonsters die patiënten voor onderzoek ter beschikking stellen. Deze worden vervolgens opgeslagen in de biobank, onder beheer van de afdeling. Deze biobank is van zeer grote waarde voor het onderzoek van de afdeling en draagt jaarlijks bij aan het tot stand komen van ongeveer 10 publicaties.
2. In november 2019 werd 80.919 € betaald ter financiering van het onderzoeksproject "Lage dosis ontijzering als behandeling van ontsteking en preventie van vaat-en orgaanschade bij sikkelcelpatiënten".
3. In maart 2019 werd 50.000 € betaald voor financiering van een arts-onderzoeker t.b.v de TransplantBRaVe trial, een klinische studie naar de waarde van het toevoegen van Brentuximab Vedotin aan tweedelijns chemotherapie bij patiënten met de ziekte van Hodgkin

### Publicaties voortkomend uit door SHOW gefinancierd onderzoek

- **M. Jak** et al. Enhanced formation and survival of CD4+ CD25hiFOXP3 + T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Lymphoma* 2009, vol. 50, p788-801.

- **M. Jak** et al. CD40 Stimulation enhances sensitivity of CLL cells to Rituximab-induced cell death. *Leukemia*, 2011 Jun;25 (6):968-78.
- **M. Jak** et al. CD 40 Stimulation sensitizes CLL cells to lysosomal cell death induction by GA101- A novel type II anti CD20 monoclonal antibody. *Blood* 2011. 118(19):5178-88
- Tonino SH, van Laar J, van Oers MH, Wang JY, Eldering E, Kater A.P. ROS-mediated upregulation of Noxa overcomes chemoresistance in chronic lymphocytic leukemia *Oncogene*. 2011 Feb 10;30(6):701-13.
- **M.Jak**: proefschrift : Micro-environment and anti-CD20 based therapies in CLL, 24 april 2012
- Pascutti MF, **Jak M**, Tromp JM, Derks IA, Remmerswaal EB, Thijssen R, van Attekum MH, van Bochove GG, Luijckx DM, Pals ST, van Lier RA, Kater AP, van Oers MH, Eldering E. IL-21 and CD40L signals from autologous T cells can induce antigen-independent proliferation of CLL cells. *Blood*. 2013 Oct 24;122(17):3010-9.
- Mohr J, Helfrich H, Fuge M, Eldering E, Bühler A, Winkler D, Volden M, Kater AP, Mertens D, **te Raa D**, Döhner H, Stilgenbauer S, Zenz T. DNA damage-induced transcriptional program in CLL: biological and diagnostic implications for functional p53 testing. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1622-32.
- **te Raa GD**, Fischer K, Verweij W, van Houte AJ, Kater AP, Biesma DH. Use of the CD19 count in a primary care laboratory as a screening method for B-cell chronic lymphoproliferative disorders in asymptomatic patients with lymphocytosis. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Jan;49(1):115-20.
- **te Raa GD**, van Oers MH, Kater AP; HOVON CLL working party. Monoclonal B-cell lymphocytosis: recommendations from the Dutch Working Group on CLL for daily practice. *Neth J Med*. 2012 Jun;70(5):236-41. Review
- **te Raa GD**, Tonino SH, Remmerswaal EB, van Houte AJ, Koene HR, van Oers MH, Kater AP. Chronic lymphocytic leukemia specific T-cell subset alterations are clone-size dependent and not present in monoclonal B lymphocytosis. *Leuk Lymphoma*. 2012 Nov;53(11):2321-5.
- **Te Raa GD**, Malcikova J, Pospisilova S, Trbusek M, Mraz M, Garff-Tavernier ML, Merle-Béral H, Lin K, Pettitt AR, Merkel O, Stankovic T, van Oers MH, Eldering E, Stilgenbauer S, Zenz T, Kater AP; European Research Initiative on CLL (ERIC) Overview of available p53 function tests in relation to TP53 and ATM gene alterations and chemoresistance in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013 Aug;54(8):1849-53.
- Jethwa A, Hüllelein J, Stolz T, Blume C, Sellner L, Jauch A, Sill M, Kater AP, **te Raa GD**, Geisler C, van Oers M, Dietrich S, Dreger P, Ho AD, Paruzynski A, Schmidt M, von Kalle C, Glimm H, Zenz T. Targeted resequencing for analysis of clonal composition of recurrent gene mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013 Nov;163(4):496-500

- **te Raa GD**, Pascutti MF, García-Vallejo JJ, Reinen E, Remmerswaal EB, ten Berge IJ, van Lier RA, Eldering E, van Oers MH, Tonino SH, Kater AP. CMV-specific CD8+ T-cell function is not impaired in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):717-24.
- **Te Raa GD**, Malčíková J, Mraz M, Trbusek M, Le Garff-Tavernier M, Merle-Béral H, Greil R, Merkel O, Pospíšilová S, Lin K, Pettitt AR, Stankovic T, van Oers MH, Eldering E, Stilgenbauer S, Zenz T, Kater AP; European Research Initiative on CLL (ERIC). Assessment of TP53 functionality in chronic lymphocytic leukaemia by different assays; an ERIC-wide approach *Br J Haematol*. 2014 167(4):565-9.
- **Te Raa GD**, Derks IA, Navrkalova V, Skowronska A, Moerland PD, van Laar J, Oldreive C, Monsuur H, Trbusek M, Malcikova J, Lodén M, Geisler CH, Hülleln J, Jethwa A, Zenz T, Pospisilova S, Stankovic T, van Oers MH, Kater AP, Eldering E. The impact of SF3B1 mutations in CLL on the DNA-damage response. *Leukemia* 2015 May;29(5):1133-42.
- **te Raa GD<sup>1</sup>**, Moerland PD<sup>2</sup>, Leeksma AC<sup>1</sup>, Derks IA<sup>3</sup>, Yigittop H<sup>4</sup>, Laddach N<sup>4</sup>, Loden-van Straaten M<sup>4</sup>, Navrkalova V<sup>5</sup>, Trbusek M<sup>5</sup>, Luijks DM<sup>1</sup>, Zenz T<sup>6</sup>, Skowronska A<sup>7</sup>, Hoogendoorn M<sup>8</sup>, Stankovic T<sup>7</sup>, van Oers MH<sup>9</sup>, Eldering E<sup>10</sup>, Kater AP<sup>1</sup> Assessment of p53 and ATM functionality in chronic lymphocytic leukemia by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Cell Death Dis*. 2015 Aug 6;6:e1852
- Blume CJ<sup>1</sup>, Hotz-Wagenblatt A<sup>2</sup>, Hülleln J<sup>1</sup>, Sellner L<sup>1,3</sup>, Jethwa A<sup>1</sup>, Stolz T<sup>1</sup>, Slabicki M<sup>1</sup>, Lee K<sup>1</sup>, Sharathchandra A<sup>4</sup>, Benner A<sup>5</sup>, Dietrich S<sup>1,3</sup>, Oakes CC<sup>6</sup>, Dreger P<sup>3</sup>, **te Raa D<sup>7,8</sup>**, Kater AP<sup>7,8</sup>, Jauch A<sup>9</sup>, Merkel O<sup>1,10</sup>, Oren M<sup>4</sup>, Hielscher T<sup>5</sup>, Zenz T<sup>1,3</sup> p53-dependent non-coding RNA networks in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015 Oct;29(10):2015-23.
- **te Raa GD**: Proefschrift "Molecular characterization and prognosis in CLL"; 20 maart 2015
- **de Heer K**, van der Schee MP, Zwinderman K, van den Berk IA, Visser CE, van Oers R, Sterk PJ. Electronic nose technology for detection of invasive pulmonary aspergillosis in prolonged chemotherapy-induced neutropenia: a proof-of-principle study. *J Clin Microbiol*. 2013 May;51(5):1490-5.
- **de Heer K<sup>1</sup>**, Kok MG<sup>2</sup>, Fens N<sup>3</sup>, Weersink EJ<sup>3</sup>, Zwinderman AH<sup>4</sup>, van der Schee MP<sup>3</sup>, Visser CE<sup>5</sup>, van Oers MH<sup>2</sup>, Sterk PJ<sup>3</sup>. Detection of Airway Colonization by *Aspergillus fumigatus* by Use of Electronic Nose Technology in Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2016 Mar;54(3):569-75
- **de Heer, K.**; Vonk, S. I.; Kok, M.; Kolader, M.; Zwinderman, A. H.; van Oers, M. H. J.; Sterk, P. J.; Visser, C. E. eNose technology can detect and classify human pathogenic molds in vitro: a proof-of-concept study of *Aspergillus fumigatus* and *Rhizopus oryzae*. *Journal of Breath research* 2016, Vol. 10 (3);036008
- **de Heer K**, Kok MG, Fens N, Weersink EJ, Zwinderman AH, van der Schee MP, Visser CE, van Oers MH, Sterk PJ. Correction for de Heer et al., Detection of Airway Colonization by *Aspergillus fumigatus* by Use of Electronic Nose Technology in Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2016 Jul;54(7):1926.
- de Kruif MD<sup>1,2</sup>, **Gerritsen MG<sup>2,3</sup>**, van Haren EH<sup>1</sup>, Bel EH<sup>2</sup>, Jonkers RE<sup>2</sup>. Timing of broncho-alveolar lavage for galactomannan testing in hematological oncology patients. *Clin Respir J*. 2017 Jul;11(4):534-536.

- **Gerritsen MG**, Willeminck MJ, Pompe E, van der Bruggen T, van Rhenen A, Lammers JW, Wessels F, Sprengers RW, de Jong PA, Minnema MC. Improving early diagnosis of pulmonary infections in patients with febrile neutropenia using low-dose chest computed tomography. *PLoS One*. 2017 Feb 24;12(2)
- **Gerritsen MG**, Brinkman P, Escobar N, Bos LD, de Heer K, Meijer M, Janssen HG, de Cock H, Wösten HAB, Visser CE, van Oers MHJ, Sterk PJ. Profiling of volatile organic compounds produced by clinical *Aspergillus* isolates using gas chromatography-mass spectrometry. *Med Mycol.* 2018 Feb 1;56(2):253-256
- Kater AP, Kersting S, van Norden Y, Dubois J, Dobber JA, Mellink CH, Evers LM, Croon-de Boer F, Schreurs J, van der Spek E, Visser H, Idink C, Wittebol S, Hoogendoorn M, Tonino SH, Mobasher M, Levin MD; HOVON CLL study group. Obinutuzumab pretreatment abrogates tumor lysis risk while maintaining undetectable MRD for venetoclax + obinutuzumab in CLL. *Blood Adv*. 2018 Dec 26;2(24):3566-3571. doi: 10.1182/bloodadvances.2018019422. PubMed PMID: 30552161; PubMed Central PMCID: PMC6306887.
- de Weerd I, Hofland T, Lameris R, Endstra S, Jongejan A, Moerland PD, de Bruin RCG, Remmerswaal EBM, Ten Berge IJM, Liu N, van der Stelt M, Faber LM, Levin MD, Eldering E, Tonino SH, de Gruijl TD, van der Vliet HJ, Kater AP. Improving CLL V $\gamma$ 9V $\delta$ 2-T-cell fitness for cellular therapy by ex vivo activation and ibrutinib. *Blood*. 2018 Nov 22;132(21):2260-2272. doi: 10.1182/blood-2017-12-822569. Epub 2018 Sep 13. PubMed PMID: 30213872.
- Kater AP, van Oers MHJ, van Norden Y, van der Straten L, Driessen J, Posthuma WFM, Schipperus M, Chamuleau MED, Nijland M, Doorduijn JK, Van Gelder M, Hoogendoorn M, De Croon F, Wittebol S, Kerst JM, Marijt EWA, Raymakers RAP, Schaafsma MR, Dobber JA, Kersting S, Levin MD; HOVON CLL study group. Feasibility and efficacy of addition of individualized-dose lenalidomide to chlorambucil and rituximab as first-line treatment in elderly and FCR-unfit patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2019 Jan;104(1):147-154. doi: 10.3324/haematol.2018.193854. Epub 2018 Aug 16. PubMed PMID: 30115656; PubMed Central PMCID: PMC6312018.
- Leeksa AC, Taylor J, Wu B, Gardner JR, He J, Nahas M, Gonen M, Alemayehu WG, Te Raa D, Walther T, Hülleln J, Dietrich S, Claus R, de Boer F, de Heer K, Dubois J, Dampmann M, Dürig J, van Oers MHJ, Geisler CH, Eldering E, Levine RL, Miller V, Mughal T, Lamanna N, Frattini MG, Heaney ML, Zelenetz A, Zenz T, Abdel-Wahab O, Kater AP. Clonal diversity predicts adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2019 Feb;33(2):390-402. doi: 10.1038/s41375-018-0215-9. Epub 2018 Jul 23. PubMed PMID: 30038380.
- Kater AP, Tonino SH, Spiering M, Chamuleau MED, Liu R, Adewoye AH, Gao J, Dreiling L, Xin Y, Doorduijn JK, Kersten MJ; HOVON Lunenburg Lymphoma Phase I/II Consortium. Final results of a phase 1b study of the safety and efficacy of the

PI3K $\delta$  inhibitor acalisib (GS-9820) in relapsed/refractory lymphoid malignancies.  
Blood Cancer J. 2018 Feb 12;8(2):16. doi: 10.1038/s41408-018-0055-x. PubMed PMID:  
29434192; PubMed Central PMCID: PMC5809482.

- **de Heer K**, Gerritsen MG, Visser CE, Leeflang MM. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 20;5.
- Leeksa AC, Baliakas P, Moysiadis T, Puiggros A, Plevova K, van der Kevie-Kersemaekers AM, et al. Genomic arrays identify high-risk chronic lymphocytic leukemia with genomic complexity: a multi-center study. Haematologica. 2020 Jan 23.
- Hofland T, de Weerd I, Endstra S, Jongejan A, Platenkamp L, Remmerswaal EBM, et al. Functional Differences Between EBV- and CMV-Specific CD8(+) T cells Demonstrate Heterogeneity of T cell Dysfunction in CLL. Hemasphere. 2020 Apr;4(2):e337.
- van Bruggen JAC, Martens AWJ, Fraietta JA, Hofland T, Tonino SH, Eldering E, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair mitochondrial fitness in CD8(+) T cells and impede CAR T-cell efficacy. Blood. 2019 Jul 4;134(1):44-58.
- Leeksa AC, Taylor J, Wu B, Gardner JR, He J, Nahas M, et al. Clonal diversity predicts adverse outcome in chronic lymphocytic leukemia. Leukemia. 2019 Feb;33(2):390-402.
- Hofland T, Endstra S, Gomes CKP, de Boer R, de Weerd I, Bobkov V, et al. Natural Killer Cell Hypo-responsiveness in Chronic Lymphocytic Leukemia can be Circumvented In Vitro by Adequate Activating Signaling. Hemasphere. 2019 Dec;3(6):e308.
- Hofland T, de Weerd I, Ter Burg H, de Boer R, Tannheimer S, Tonino SH, et al. Dissection of the Effects of JAK and BTK Inhibitors on the Functionality of Healthy and Malignant Lymphocytes. J Immunol. 2019 Oct 15;203(8):2100-9.
- de Weerd I, Hofland T, de Boer R, Dobber JA, Dubois J, van Nieuwenhuize D, et al. Distinct immune composition in lymph node and peripheral blood of CLL patients is reshaped during venetoclax treatment. Blood Adv. 2019 Sep 10;3(17):2642-52

Amsterdam, Juni 2020

Prof. Dr. M.H.J van Oers, voorzitter

Dr. P.L.J.M. Mertens, secretaris

A.W.J.M. Lafeber, financial controller

Prof. Dr. M.J. Kersten, lid

Prof. Dr. A.P. Kater, lid