

Tumor doorgronden via bloedplaatjes

Om voor patiënten met kanker een behandelplan op maat te maken, is inzicht in de tumor essentieel. VUmc-onderzoeker Tom Würdinger haalt de informatie uit bloedplaatjes.

Tumorcellen zijn opportunisten: als de omstandigheden veranderen, passen ze zich gemakkelijk aan. Ze zaaien bijvoorbeeld uit als de tumor gaat benauwen, en ze muteren onder druk van chemotherapie: ze veranderen van identiteit om te ontsnappen aan de verwoestende werking van het geneesmiddel. Daardoor kan een tumor tijdens het behandeltraject uitgroeien tot een verzameling clusters van heel verschillende tumorcellen die allemaal gevoelig zijn voor een andere therapie. Dat maakt het voor de arts moeilijk een effectief behandelplan op te stellen.

Nieuwe tumoren

De verschillende clusters ontstaan – net als bij virussen en bacteriën – volgens het principe van ‘versnelde evolutie’. Het is een vorm van natuurlijke selectie: de sterkste cellen handhaven zich, en groeien uit tot nieuwe tumoren. ‘Het is een hot issue in de behandeling van kanker’, zegt Tom Würdinger, onderzoeker aan het VUmc. ‘Een oncoloog wil altijd opnieuw weten: ‘Hoe is de stand van zaken op dit moment? Oftewel: wat is de mutatiestatus van de tumor? Reageert hij nog wel op de oorspronkelijke chemotherapie? Zo niet, welke mix van middelen is nodig om de nieuw ontstane kankercellen aan te vallen? Hoe sneller je ingrijpt, hoe meer overlevingskansen voor de patiënt. Want kankercellen delen zich razendsnel.’

Sporen in het bloed

Voor die informatie wordt nu nog altijd een biopsie genomen; de patholoog onderzoekt een stukje tumorweefsel in het lab. Deze methode heeft nadelen. Zo heeft weefsel uit het centrum misschien wel heel andere eigenschappen dan het weefsel aan de rand van de tumor. Een biopsie is dus lang niet altijd honderd procent betrouwbaar. Bovendien kun je niet blijven prikken in een orgaan vanwege de schade die je aanricht in het gezonde weefsel.

Daarom onderzoekt Tom Würdinger met een Vidi-subsidie van ZonMw een methode om tumorinformatie uit het bloed te halen. ‘In het bloedplasma vind je sporen van alle lichaamscellen, dus ook van kankercellen. Bijvoorbeeld kleine brokstukjes erfelijk materiaal (DNA) uit dode cellen. En RNA: kopietjes van het DNA waarin een boodschap zit versleuteld. Wereldwijd proberen kankeronderzoekers dat DNA en RNA in bloed te detecteren. Maar dat is niet eenvoudig. Vooral RNA is kwetsbaar. Het wordt gauw afgebroken in het bloedplasma.’

RNA verpakt in vetblaasjes

In 2008 ontdekten Würdinger en een collega-onderzoeker dat cellen het RNA vaak beschermen alvorens het via de bloedbaan te versturen: ze verpakken het in vetblaasjes. ‘Het was een fascinerende bevinding’, zegt hij. ‘De vetblaasjes in bloedplasma zaten barstensvol RNA. Cellen verzenden het RNA dus niet alleen “los” via het bloedplasma, maar ook “aangetekend”.’ Om de vetblaasjes met tumorinformatie te isoleren, wordt het bloedplasma van de patiënt een nacht lang gecentrifugeerd met een snelheid van zo’n tachtigduizend toeren per minuut: ultracentrifuge. De vetblaasjes slaan neer, worden gewassen met zeep, barsten open, en het RNA komt vrij. Würdinger: ‘De veelbelovende

methode heeft één groot nadeel: het is een arbeidsintensief proces. Daarom zijn we gaan onderzoeken of het ook anders kan.'

[quote] De bloedplaatjes zitten vol erfelijk materiaal van de tumor

In 2011 deed de VUmc-onderzoeker een tweede opzienbarende ontdekking. Hij onderzocht de rol van bloedplaatjes. 'Bloedplaatjes reguleren de bloedstolling', zegt hij. 'Minder bekend is dat ze bovendien losse onderdelen uit het bloedplasma opnemen en elders in het lichaam weer afgeven. Ze vervoeren dus de informatie. Wij wilden weten of ze ook vetblaasjes en mutantmaterialen van de tumor transporteren. De uitkomst van ons onderzoek was knalpositief! De bloedplaatjes waren gevuld met dezelfde vetblaasjes die ook los in het bloedplasma circuleren. Het was ons tweede eureka-moment.'

Patent op de methode

Het isoleren van bloedplaatjes is een standaardprocedure van hooguit tien minuten. Het heeft dus voordelen om de informatie via bloedplaatjes uit de vetcellen te halen. Würdinger en zijn collega's kregen patent op de methode en richtten het bedrijf ThromboDx op. ThromboDx ontwikkelt diagnostische tests voor zoveel mogelijk verschillende typen kanker. Würdinger: 'ZonMw vroeg ons bovendien te onderzoeken of de diagnostische tests eenvoudig uit te voeren zijn door laboratoria wereldwijd. Daarom werken we samen met onderzoekers uit Boston en Barcelona. Zij slagen erin om volgens onze procedure de bloedplaatjes te analyseren. In Nederland testen we een postsysteem uit; perifere ziekenhuizen sturen bloedsamples van patiënten naar ons, en een dag later krijgen ze de uitslag.'

Betrouwbaar?

Er zijn wereldwijd zo'n tweehonderdvijftig bedrijven die tumorinformatie uit bloedproducten halen. De vraag is bij wie van hen dat tot de meest betrouwbare resultaten leidt. Voor een antwoord hebben verschillende partijen de koppen bij elkaar gestoken. Ze gaan het onderzoeken. Tom Würdinger: 'Het is verschrikkelijk als een patiënt overlijdt omdat de chemokuur niet aanslaat. Er bestaat dus een enorme behoefte aan goede bloeddetectietechnieken. Bovendien is het uit economisch perspectief belangrijk om de juiste keuze te maken. Een chemokuur kost veel geld. Dat wil je besteden aan patiënten die er baat bij hebben.'

Tekst: Riëtte Duynstee

[Kader]

Medicijn zoekt tumor

Van bepaalde kankergeneesmiddelen is bekend dat ze bij slechts één op tien patiënten aanslaan. De vraag is hoe je die ene patiënt kunt herkennen die op het medicijn zal reageren. Würdinger onderzoekt via het bloed de kenmerken van tumoren die gevoelig zijn gebleken. 'We zoeken dus de juiste kankervariant bij het bestaande middel.' Zodra de tumorcel een onbekende identiteit aanneemt, zijn de sporen niet meer detecteerbaar, althans niet met de bestaande tests. Dan is de tumor tevens resistent voor alle bestaande middelen. Tom Würdinger brengt in kaart welke tumorsporen hij aantreft in de bloedplaatjes, zodat er in de toekomst een test en wellicht een medicijn aan gekoppeld kan worden.

Relevante links:

Onderzoek Tom Würdinger

<http://www.zonmw.nl/nl/projecten/project-detail/cross-talk-in-the-brain-tumor-micro-environment/samenvatting/>

Bedrijf ThromboDx

www.thromboDx.com

ZonMw-programma Vidi

<http://www.zonmw.nl/nl/programmas/programma-detail/vidi/algemeen/>