

Eerste DNA-chip in gebruik

“Over tien jaar begint met *profiling*”

Vanaf mei gebruikt het Nederlands Kanker Instituut een DNA-chip om borsttumoren te typeren. Chip-ontwikkelaar prof.dr. René Bernards: “De chip voorkomt nu met name onnodige chemotherapie. Maar binnen enkele jaren zullen we ook in staat zijn de meest geschikte chemotherapie te selecteren voor patiënten met een grote kans op uitzaaiingen.”

“Een eerste glimp van hoe een routinebehandeling voor kanker er over tien jaar uitziet”, zo typeert professor René Bernards de ingebruikneming van DNA-chip voor borstkanker in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. Het ziekenhuis heeft hiermee een wereldprimeur; het is de eerste keer dat een DNA-chip op routinematige basis wordt ingeschakeld. De *senior staff scientist* van het Nederlands Kanker Instituut en deeltijdhoogleraar aan de Universiteit van Utrecht is er opgetogen over, maar het verstoort

zijn bescheidenheid niet: “Veel bedrijven en onderzoeksinstituten hebben de chiptechnologie in huis, maar echte klinische toepassingen laten al een aantal jaar op zich wachten. Ik denk dat het onze unieke Amsterdamse combinatie is van een gespecialiseerd ziekenhuis en onderzoeksinstituut die ervoor zorgt dat wij de eerste zijn. Kennis en praktijk zitten hier vlak bij elkaar. En daarnaast is het natuurlijk altijd een portie geluk in het spel.”

In de komende twee jaar zal de DNA-chip ingezet worden bij de behandeling van bijna vierduizend Nederlandse vrouwen met borstkanker. Het College voor Zorgverzekeringen financiert de nieuwe technologie op trialbasis. RNA uit verwijderd tumorweefsel wordt op een chip gebracht om de over- of onderexpressie van zeventig genen te bepalen (zie ‘uitzaaiingen voorspellen’). Dit genprofiel blijkt een heel betrouwbare voorspeller van het al dan niet uitzaaien van de tumor naar bot, lever of –in

zeldzame gevallen– de hersenen. Zaaie een tumor niet uit, dan geneest de patiënte doorgaans; bij uitzaaiing is de verwachting veel somberder.

“We delen de tumoren op basis van de chip-uitslag in twee groepen in: één met een goede prognose, de ander met een slechte prognose”, vertelt Bernards. “Omdat uit ons onderzoek blijkt dat de overgrote meerderheid van de goede-prognosegroep geen uitzaaiingen zal krijgen, kan bij deze groep vrouwen chemotherapie met alle nare bijwerkingen achterwege blijven. Onze chip kan dat veel nauwkeuriger voorspellen dan voorheen gebruikte parameters zoals oestrogeen receptor expressie of de histologische graad van de tumor. Van de hoog-risico groep zal volgens verwachting iets meer dan de helft metastases

Ik geloof dat deze chip een succes wordt



DNA-chip

Uitzaaiingen voorspellen

Het NKI ontwikkelde een DNA-chip waarmee met grote betrouwbaarheid voorspeld kan worden of borstkanker na het verwijderen van borst of tumor de komende jaren op andere plaatsen voor nieuwe tumoren zal zorgen.

De ontwikkeling van de chip startte met een zoektocht naar genen in borsttumorcellen die over- of juist onderexpressie vertonen. Het expressieprofiel van bijna honderd borstkankerpatiënten met een bekend ziekteverloop werd onderzocht met een chip waarop 25.000 menselijke genen waren aangebracht. Hiervoor wordt het RNA van de tumoren geïsoleerd, ‘omgeschreven’ naar complementair DNA (cDNA) en voorzien van een fluorescerend label. Het cDNA wordt op de chip vergeleken met dat van een gemiddelde borsttumorcél. De hoeveelheid licht (fluorescentie) is een maat voor het expressiegedrag. Uit het onderzoek bleek dat

de expressie van zo’n 5.000 genen in de tumorcellen gewijzigd is, waarvan er weer 70 relevant blijken voor het ziekteverloop.

Voor de 70 genen werd een nieuwe chip ontworpen, waarmee het tumorweefsel van een grotere groep patiënten (295) werd onderzocht. Met behulp van algoritmen kunnen de expressiepatronen worden opgedeeld in twee klassen: één met een slechte prognose (kans op uitzaaiingen binnen tien jaar 50,6 procent) en één met een zeer goede prognose (kans op uitzaaiingen binnen tien jaar, 14,8 procent). Deze voorspelling overtreft in betrouwbaarheid de tot nu toe gebruikte parameters ruimschoots. Het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis gaat de komende twee jaar bijna vierduizend nieuwe patiënten op deze wijze ‘profilen’ om met meer zekerheid de juiste therapie te selecteren.

Bron: NKI, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

elke kankerbehandeling



Foto: NKI, Amsterdam

Hoogleraar moleculaire carcinogenese René Bernards: "De kans dat de borstkanker na vijf of tien jaar op een andere plaats terugkeert is met een DNA-chip nauwkeurig te voorspellen. Het genprofiel van de borsttumor ver-raadt haar agressiviteit."

krijgen; voor deze groep is chemotherapie daarom wel noodzakelijk." Bernards benadrukt overigens dat de indeling geenszins een zwart-wit zaak is, bij kanker gaat het altijd om kansen.

Uniek

Voor Bernards is een diagnostische test in feite een zijpaadje in het onderzoekswerk. De wetenschapper speurt al meer dan twintig jaar naar kankergerelateerde genen. Hij probeert de ontsporingen in

de celdeling van de kankercel te begrijpen en haar ontsnapping aan geprogrammeerde celdood te doorgronden. Bernards: "Kanker is niet  en ziekte, een cel ontspoord door een combinatie van fouten.

We kennen al zeker tien van de genen die daaraan ten grondslag kunnen liggen, dat levert miljarden mogelijke foutencombinaties op die leiden tot een kankercel. Een chip die de activiteit van verschillende genen in kaart kan brengen, was dus een logisch hulpmiddel in ons onderzoek. Dankzij sponsoring van het Koningin Wilhelmina Fonds konden we in 1999 de chiptechnologie in huis halen. Het onderzoek naar genen leidde ons naar een test."

Omdat borstkanker niet  en ziekte is, moet ook de behandeling per patiënt verschillen. De huidige behandeling van borstkanker met chemotherapie slaat niet bij iedereen aan. Bernards: "Er hebben zich al een aantal farmaceutische bedrijven gemeld die interesse in de chip hebben. Met de chip kunnen ze namelijk onderzoeken bij welke subgroep hun medicatie het beste aanslaat: een therapierespons chip. Uiteindelijk zal dit onderzoek leiden tot efficiëntere, meer individuele chemotherapie." Wat bij borstkanker nu gebeurt, zal ook bij andere vormen van kanker plaatsvinden, meent Bernards. Het NKI heeft onderzoeksprojecten met DNA-chips op stapel staan voor darmkanker, melanoom en leukemie. In eerste instantie gaat het hier om analyse van de expressie van tumor-DNA. "Maar met massaspectrometrie zijn inmiddels ook eiwitprofielen te bepalen. Patroonherkenning -profiling- wordt h et sleutelwoord in de diagnose van kanker. Het screenen op ovariumkanker met massaspectrometrie is daar een lichtend voorbeeld van."

Borstkanker is niet  en ziekte

Spin-off

De chip van het NKI zal geproduceerd en vermarkt worden door een commercieel spin-off bedrijf: Bernards is  en van de oprichters, aandeelhouders en adviseurs. "Samen met Amerikaanse partners gaan we de chip productietechnieken ontwikkelen. Volgende week vertrekken er weer mensen van ons daarheen om de chip, die nu in grote hoeveelheden gemaakt wordt, te testen. Vanuit de commerciële onderneming zullen ook eventuele leveranties aan andere ziekenhuizen en licentieovereenkomsten met farmaceutische bedrijven worden geregeld." Schuilt er een onvermoede handelsgeest in Bernards? "Oh nee. Veel van het werk is eigenlijk op toeval gebaseerd. Een oude studievriend hier, een collega met een goed idee daar. Boven ons artikel in *The New England Journal of Medicine* staan niet voor niets twintig namen. Voor de ontwikkeling en validering van een chip is veel kennis en kunde nodig: chiptechnologie, bioinformatica, genetische kennis en klinische ervaring. Ik ga het bedrijf ook niet leiden, daar heb je weer commerciële mensen voor nodig. Maar het is zeker leuk om te zien dat je aan een vinding hebt gewerkt die groot wordt. Want daar geloof ik echt in." ●

Marga van Zundert

Literatuur

Laura J. van 't Veer *et al.* *Nature*, vol. 415 (2002), p 530-536

Marc J. van de Vijver *et al.* *New Engl. J. Med.*, vol. 347 (2002), p 1999-2009