

Een spin in het inter

Wetenschappers ontdekken continu veelbelovende markers voor diagnostiek. Fred Sweep, medisch bioloog en klinisch chemicus, scheidt in Nijmegen het kaf van het koren. "De vertaling van ontdekking naar de kliniek, dáár is nog heel wat nuttig werk te doen." Voor hem moet de DNA-chip zich bijvoorbeeld nog bewijzen.

Als klein jochie pikte Fred Sweep eieren onder broedende kippen vandaan. Niet om ze op te eten, maar om te kijken wat er voor geheimzinnige gebeurde onder die schaal. De kuikenembryo's met hun grote ogen waren een schok, maar óók een fascinerende blik op de natuur. En toen later in de biologielessen hormonen aan de orde kwamen, was Sweep verkocht. "Stoffen die de werking en ontwikkeling van hersenen regelden, dat intrigeerde me enorm."

Kwaliteit daar halen wij onze erkenning uit

Bijna veertig jaar later is medisch bioloog Sweep (45) hoofd van een ziekenhuislaboratorium waar veertig mensen vooral hormonen analyseren. Hij leidt de afdeling chemische endocrinologie van het UMC St Radboud en sinds anderhalf jaar ook hoogleraar. Zijn eigen onderzoek richt zich echter niet alleen op hormonen, maar vooral op biomarkers voor borsttumoren. Stoffen die kunnen vertellen hoe agressief de kanker bij een bepaalde patiënte is. "Eén op de negen vrouwen in Nederland krijgt borstkanker, dat zijn ongekende aantallen. Het overgrote deel van de patiënten zonder uitzaaiingen is na verwijdering van de tumor en radiotherapie gelukkig genezen. Maar bij veertig procent keert de ziekte terug. Om de kans op een recidief te verminderen, wordt een groot deel van alle patiënten behandeld met chemotherapie. "Wanneer je met grote zekerheid die veertig procent

eruit kunt pikken, dan hoeft je veel mensen niet meer te belasten met een zware chemotherapie. Dat is voor mij de grootste uitdaging op dit moment."

Veelbelovende publicaties over nieuwe biomarkers met grote voorspellende waarde zijn er de laatste jaren veel geweest. Maar slechts enkele blijken uiteindelijk in de kliniek van waarde, aldus Sweep. "De vertaling van wetenschappelijke ontdekking naar klinische praktijk, dáár is nog heel wat nuttig werk te doen." Zo werkte zijn onderzoeksgroep bijvoorbeeld mee aan de validatie van de *urokinase plasminogeen-activator* (uPA) een factor betrokken bij de uitzaaiing van borsttumoren. Sweep: "Een jaar geleden is er een internationaal waarderingssysteem opgezet voor de bruikbaarheid van biomarkers; uPA heeft hierbij als een van de weinige markers een 1 gekregen, de hoogste waardering." Ander toonaangevend werk uit Nijmegen is de internationale standaardisering van oestrogeenreceptor-bepalingen in borsttumoreweefsel. Zijn deze receptoren aanwezig dan is antihormonale therapie een goede manier om tumorgroei te onderdrukken. Om de twee maanden stuurde het Nijmeegse laboratorium referentiepreparaten toe aan zo'n 150 laboratoria om de bepalingen te standaardiseren. Met succes, want de spreiding tussen ziekenhuizen liep terug van 50 naar uiteindelijk iets meer dan 10 procent.

Kwaliteitscontrole

"Een echt Nederlandse taak, hè?", grapt Sweep. "Jantje met het vingertje. Maar dit werk heeft ons in de oncologiewereld veel erkenning

opgeleverd als kwaliteitscontrolecentrum. Wanneer er een grote studie wordt opgestart, word ik meestal gebeld voor advies, of om mee te doen. Daar ben ik trots op. Dat doet me eigenlijk meer dan welke toppublicatie dan ook." De jonge hoogleraar zit dan ook als een spin in het internationale oncologie web. Hij is secretaris van de Receptor and Biomarker Group en lid van het Translational Research Advisory Committee van de Europese oncologie organisatie EORTC. In de laatste functie, krijgt hij alle onderzoeksvoorstellen voor grote wetenschappelijke studies te zien. Hij geeft advies hoe een studie nog waardevoller kan zijn voor de kliniek, bijvoorbeeld door een extra analyse op te nemen. "Het kost me zo'n twee uur per week, maar zo weet ik ook precies wie waar mee bezig is." Daarnaast zit hij in de Europees-Amerikaanse werkgroep voor kwaliteitscontrole, een samenwerkingsverband tussen EORTC en het Amerikaanse National Cancer Institute. Sweep zal voorzitter zijn op het eerstvolgende congres, in 2006 in Atlanta. De kwaliteit in de diagnostiek gaat echter helaas niet over de hele breedte vooruit, stelt Sweep. In zijn oratie in januari noemde hij als voorbeeld de bepaling van de steroïden cortisol en oestradiol. De spreiding hierin neemt sinds 1985 weer toe. Sweep: "Automatisering is een grote zegen. Een TSH bepaling doen we nu in 20 minuten. Wie had dat twintig jaar geleden gedacht? Maar voor sommige tests heeft de automatisering juist kwaliteitsverlies opgeleverd. Losse reagentia voor de bepaling voor FrT4, de vrije concentratie van het schildklierhormoon thyroxine, zijn bijvoorbeeld nauwelijks meer te koop. Terwijl een aantal van deze testen een hogere juistheid had dan de huidige automatische analyzers halen. Voor een academisch ziekenhuis als het UMC St Radboud is dat een probleem. Bepalingen die in 95% van de gevallen goed zijn, zijn voor





Fred Sweep: "De erkenning als Europees kwaliteitscontrolecentrum, daar ben ik trots op"

Foto: Gerard Verschooten

ons niet altijd voldoende. Wij krijgen juist de moeilijke patiënten binnen, dan heb je betrouwbare technieken nodig. Wij proberen zoveel mogelijk in huis te houden, maar het risico is toch dat je geduceerd wordt door de markt. De producenten van analyzers richten zich op de grote markt: de honderden algemene ziekenhuizen."

DNA-chips

De DNA-chip lijkt zijn eerste toepassing te gaan vinden in het bepalen van het risico op recidive van borstkankerpatiënten. In Amsterdam is enkele jaren geleden een baanbrekende studie verricht. Wordt biomarker onderzoek niet snel ouderwets? "Ja, die éne parameter tegenover duizenden

uPA is momenteel de best voorspellende biomarker

genen op een chip. Je zou haast denken: vergeet die ene marker. Maar zover is het nog niet," antwoordt Sweep. "De DNA-chip is een prachtige ontwikkeling, maar de echte bewijzen dat het werkt moeten wat mij betreft nog komen. Bovendien is er nog een aantal fundamentele vragen rondom DNA-chiptechnologie. Zo hebben de verschillende chips voor borstkanker opvallend weinig genen gemeen. Dat is gek. Want je zou zeggen, kanker heeft een gemeenschappelijke bron of oorsprong. Van welke kant je het ook bekijkt, je moet dezelfde paden tegenkomen. Ook genen coderend voor het uPA-systeem vind ik op geen enkele chip terug, terwijl het momenteel een van de best voorspellende biomarkers is. Blijkbaar is een DNA-chip een heel andere manier om naar kanker te kijken. Dat is natuurlijk op zich weer erg interessant. Er blijkt weer eens meer tussen hemel en aarde dan je

in eerste instantie kon bevroeden. Wij werken enthousiast samen met dr. John Foekens in Rotterdam aan de validatie van hun DNA-chip voor borstkanker, maar ik vind het veel te vroeg om te zeggen dat dit dé grote doorbraak zal zijn. Voorlopig blijven wij in ieder geval ook biomarker onderzoek doen." Nog 20 jaar, tot het pensioen? "Twintig jaar is te lang om te overzien. Ik wil in ieder geval in het ziekenhuis blijven. Onderzoek is prachtig, maar ik zou niet meer in de prekliniek kunnen werken, want ik wil altijd die toepassing blijven zien. Bovendien is het leiden van een groot laboratorium erg leuk, en dat is nu toch mijn hoofdtaak. Aan het onderzoek kan ik hooguit een kwart van mijn tijd besteden, het is haast een hobby. Maar dan wel een erg leuke, de wetenschap maakt toch het verschil." ●

Marga van Zundert