

Grootschalig eiwitonderzoek

‘Veel artsen zien proteomics bijna als iets magisch’

Het nieuwe oncoproteomics laboratorium in het Cancer Center Amsterdam van het VUmc draait op volle toeren. Twee nieuwe instrumenten, massaspectrometers, maken het mogelijk om afwijkende eiwitten bij kankerpatiënten tot in de details te analyseren. ‘Je moet als onderzoeker wel gericht zoeken want ‘proteoom-breed’ screenen in een enkele analyse is onmogelijk’, aldus Dr. Connie Jimenez.

Bart Meijer van Putten

Dr. Connie Jimenez, hoofd van het oncoproteomics laboratorium, is zichtbaar trots op de twee nieuwe massaspectrometers. Het ene instrument, het allernieuwste type MALDI-TOF/TOF - ‘de Rolls Royce onder de MALDI-TOF massaspectrometers’ - kan snel een soort ‘vingerafdrukken’ maken van het eiwitprofiel bij grote groepen mensen. Het andere instrument, type Fourier-Transform, kan grootschalig eiwitten apart identificeren.

Afwijkende eiwitten

Proteomics, eiwitprofielen in kaart brengen, op patiëntenmateriaal is één van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van kankeronderzoek. Proteomics is het vervolg van genomics. Bij genomics gaat het om onderzoek naar ons erfelijke materiaal, de genen die de code bevatten voor de aanmaak van eiwitten, terwijl proteomics de eiwitten zélf analyseert in grote aantallen tegelijk. Beschadigingen in genen, mutaties, zorgen voor de aanmaak van afwijkende eiwitten. Meerdere van die afwijkende eiwitten bij elkaar leiden uiteindelijk tot het ontstaan van een kankercel die kan uitgroeien tot een kankergezwel.

Jimenez: ‘Veel artsen zien proteomics bijna als iets magisch, met onbegrensde mogelijkheden. Er is ook erg veel mogelijk. Maar als de onderzoeker niet heel goed voor ogen heeft wat hij zoekt, wordt het moeilijk. Zo levert één *run* met de massaspectrometer een profiel met honderden eiwitten op. Dat zijn ongelooflijk veel

gegevens in één keer. Je moet een goede achtergrondkennis hebben om die te kunnen interpreteren.'

Boosdoeners opsporen

Wat is er dan allemaal mogelijk met de kostbare apparaten? Een massaspectrometer kost tenslotte tussen de 5 en 8 ton. Jimenez: 'Met de massaspectrometers kunnen we de eiwitkarakteristieken van een kankergezwel vergelijken met die bij een gezond iemand. Op die manier hopen we tumorspecifieke eiwitprofielen in weefselvocht, zoals bloed, te kunnen ontdekken. Uiteindelijk kan dat tot een vroegere en betere diagnostiek leiden en misschien wel tot nieuwe vormen van behandeling. Denk daarbij aan targeted therapy, waarbij medicijnen heel specifiek alleen de tumorcellen aanpakken door de afwijkende eiwitten die de kanker veroorzaken, plat te leggen.'

Maar zover is het nog niet. Jimenez: 'Nu zijn we vooral op zoek naar kandidaat-biomarkers, naar mogelijke boosdoeners onder de eiwitten die specifiek zijn voor een speciale vorm van kanker. Uit die kandidaat-biomarkers moeten we uiteindelijk betrouwbare biomarkers filteren. Als die eenmaal bekend zijn, kunnen we de biomarkers, en daarmee de kanker, relatief makkelijk opsporen met behulp van een standaardtest die gebruik maakt van anti-lichamen. Dat kan in een gewoon lab. Voordat die test er is en voordat die is goedgekeurd door de FDA zijn we zo 10 jaar verder. Toch geloof ik heilig in de mogelijkheden van de massaspectrometer!'

Weefselvochtproblemen

Een probleem bij massaspectrometrie is dat weefselvocht, vooral het bloedserum, heel veel verschillende eiwitten bevat en dat ook nog in sterk uiteenlopende concentraties. Jimenez: 'In het bloed bestaat de helft van al het eiwit uit albumine, wel zo'n 50 milligram per milliliter, terwijl de tumor-specifieke-eiwitten waarin we geïnteresseerd zijn, in picogrammen aanwezig zijn. Dat is 10^{-10} minder. We moeten dus zoeken naar een speld in een hooiberg.' Jimenez vraagt artsen en verpleegkundigen daarom voor massaspectrometrie bij voorkeur *proximaal vocht* af te nemen, vocht afkomstig uit de buurt van een kankergezwel. Dat maakt de zoektocht naar eiwitten die specifiek voor het kankergezwel zouden kunnen zijn, veel doeltreffender. Bij borstkankerpatiënten kan bijvoorbeeld het beste vocht uit de borst worden afgekolfd.

Een andere moeilijkheid is dat het weefselvocht op een bepaalde manier moeten worden afgenomen en bewaard. Eiwitprofielen veranderen namelijk snel door invriezen, ontdooien of te lang aan zuurstof blootstellen. Ook daarvoor zijn er vaste afspraken met artsen en verpleegkundigen gemaakt, zodat al het onderzochte weefselvocht op dezelfde manier is behandeld.

Hoe werkt de massaspectrometer?

Een massaspectrometer geeft aan welke eiwitten er in een bepaalde lichaamsvloeistof zitten door ze te scheiden naar gewichtsmassa. Bij de MALDI-TOF-massaspectrometer beschiet een laserkanon met 200 'shots' per seconde een druppeltje weefselvocht. De daarin aanwezige eiwitten verdampen. Door ze vervolgens elektrisch te laden, te ioniseren, kunnen ze in een elektrisch veld worden gesorteerd op vliegsnelheid (TOF staat voor 'Time of Flight'). Eiwitdeeltjes met een grote massa vliegen langzamer. Uiteindelijk zie je dat terug in een reeks pieken, een 'fingerprint' waarbij iedere piek staat voor een eiwit.

De Fourier Transform-massaspectrometer kan eiwitten precies identificeren. De eiwitten worden eerst met hoogspanning in gasvorm gebracht, vervolgens in een botsingskamer in kleine stukjes gebroken en dan naar gewichtsmassa geanalyseerd. De fragmenten kunnen met behulp van geavanceerde software worden 'gematched' aan al bekende eiwitten.

'Uiteindelijk leidt dit onderzoek misschien wel tot nieuwe vormen van behandeling'