

Eerst sequensen, dan behandelen

Het genoom van een kankerpatiënt biedt de sleutel tot behandeling op maat. Nijmeegse oncologen gebruiken daarom nieuwe DNA-sequentie-apparatuur bij hun keuzes voor anti-tumormiddelen.

ARNO VAN 'T HOOG

DNA-diagnostiek wordt gevoeliger, sneller en flexibeler. Dat zijn volgens klinisch moleculair bioloog Bas Tops de belangrijkste voordelen van de introductie van nieuwe sequentietechnologie in zijn lab: het Laboratorium Tumorgenetica van het Radboudumc in Nijmegen.

Daar analyseren onderzoekers sinds kort patiëntmateriaal met een halfgeleidersequenser: de IonTorrent van Life Technologies. Het lab kan nu drie keer per week genetische profielen afleveren.

Tops: "Bovendien kunnen we analyses uitvoeren met een kleine hoeveelheid materiaal. Een biopt van een patiënt met longkanker is nu eenmaal heel klein. Nu kunnen we met minder materiaal meer genen testen. Daarnaast hadden we met Sanger-sequensen nog wel eens een resonzekerheid, maar dat zal vanaf nu niet vaak meer voorkomen."

PRIMEUR

De IonTorrent bepaalt basevolgorden op een chip met miljoenen microscopisch kleine welletjes. In elk welletje past een bolletje acrylamide van een paar micrometer, met daarop patiënt-DNA. Tijdens het sequensen meet de chip in elk welletje het vrijkomen van protonen.

Met het inzetten van deze nieuwe technologie heeft het lab een primeur in Nederland, aldus Tops. De IonTorrent is al wel wat langer in gebruik in verschillende moleculair biologische labs, maar nog niet in de patiëntdiagnostiek.

Het hoofddoel van de moleculaire diagnostiek in Nijmegen verandert niet met

de overstap. Tumordiagnostiek is nog steeds gericht op het geven van informatie aan oncologen over het genetisch profiel van de tumor. Dat bepaalt onder meer of het inzetten van een bepaalde therapie zinvol is.

Uitgezaaide longtumoren zijn bijvoorbeeld te bestrijden met tyrosine kinase-inhibitoren zoals gefitinib en erlotinib, die aangrijpen op de EGF-receptor. Maar bepaalde mutaties in deze receptor maken tumoren resistent tegen deze middelen. Moleculaire screening van tumor-DNA helpt oncologen dus bij de therapiekeuze.

'We wisten dat deze marker eraan kwam'

De nieuwe apparatuur maakt een nog uitgebreidere screening mogelijk. "We screenen nu een aantal extra genen, die bijvoorbeeld een inclusie criterium zijn voor onderzoek en klinische trials van nieuwe kankertherapieën", verklaart Tops. Dat kan betekenen dat een uitbehandelde patiënt op basis van genetische informatie kan deelnemen aan een experimentele behandeling.

Inspelen op nieuwe ontwikkelingen is ook eenvoudiger, zegt Tops. Bij uitgezaaide darmkanker bestonden aanwijzingen dat bepaalde zogeheten Ras-mutaties tumoren ongevoelig maken voor therapie met EGF-receptorremmers. Sterker nog, patiënten met sommige mutaties zijn zelfs slechter af met die behandeling, blijkt uit recent onderzoek.

Tops: "Dit is een genetische marker voor therapiekeuze waarvan we wisten

dat hij eraan zat te komen. We hadden hem dus al gevalideerd in onze screening. Zo kun je vooruitlopen op nieuwe ontwikkelingen."

Volgens de onderzoeker kan deze manier van tumorscreening op termijn ook een database met nieuwe informatie opleveren die interessant is voor klinisch onderzoek. "Wij documenteren ook zeldzamere mutaties, waarvan de relatie met de therapie-uitkomst nu nog niet duidelijk is, maar later misschien wel."

Een IonTorrent is in aanschaf (een krappe 60.000 euro) en gebruik relatief goedkoop voor een next generation sequencer. Toch was de beslissing een rekenom van kosten en baten. Schaalgrootte gaf uiteindelijk de doorslag, vertelt Tops.

COMBINEREN

"Nog afgezien van het opwerken van monsters en personele kosten, is de prijs van een sequentierun al zo'n 800 euro, dus als je maar een paar monsters per keer analyseert dan is het apparaat echt te kostbaar. Maar doordat wij een fusielab hebben ingericht van pathologie en erfelijke kankerscreening kunnen we samples combineren. Daardoor is deze aanpak kosteneffectief en zijn we voorbereid op de toekomst", zegt Tops.



FOTO: LIFE TECHNOLOGIES