

Drie onderzoekers over de laatste ontwikkelingen in nanomedicatie

# De nano-battle tegen kanker

Nanomedicijnen zijn misschien niet zo spectaculair als jaren werd gedacht, maar hebben nog altijd een speciale positie. Jaarlijks wordt er zelfs een speciale dag aan gewijd: de Nano World Cancer Day. LABinsights interviewde een drietal onderzoekers voor een impressie van wat er in Nederland en Vlaanderen gaande is op dit gebied.

Redactie Els van den Brink | fotografie: FOODnote

“De belangrijkste achterliggende gedachte bij nanomedicijnen is dat het handig is om medicijnen in te kapselen in nanodeeltjes vanwege het feit dat bloedvaten in kankerweefsel vaak wat meer permeabel zijn dan bloedvaten in gezond weefsel. Daardoor verlaten nanodeeltjes de bloedbaan preferentieel in het kankerweefsel en zou je minder last van bijwerkingen kunnen hebben. Nanodeeltjes die klassieke chemotherapeutica verpakken zijn ook al op de markt”, vertelt Stefaan de Smedt, hoogleraar Nanomedicijnen aan de Universiteit Gent.

## Oplossing voor biologics

“De laatste jaren is daar een tweede gedachte bijgekomen”, vervolgt De Smedt. “Het punt is dat sommige stoffen ‘in naakte vorm’ vrijwel niet spontaan in kankercellen worden opgenomen door passieve diffusie. Het gaat dan met name om biologics. Als je ze echter inkapselt in een nanodeeltje zoals een liposoom, kunnen ze door cellen worden opgenomen via endocytose. Dat is hetzelfde principe waar veel virussen gebruik van maken om



Stefaan de Smedt,  
hoogleraar  
Nanomedicijnen aan de  
Universiteit Gent

“Het is handig is om medicijnen in te kapselen in nanodeeltjes, want dat bloedvaten in kankerweefsel zijn vaak wat meer permeabel zijn dan in gezond weefsel. Nanodeeltjes die klassieke chemotherapeutica verpakken zijn ook al op de markt.”



Twan Lammers,  
hoogleraar Molecular Imaging  
en Targeted Therapeutics bij  
de Universiteiten Aken  
en Twente

“Het patenteren van een gelabeld liposoom willen we combineren met een chemotherapeutikum. Dat betekent echter wel dat al het klinisch onderzoek vanaf de eerste fase weer opnieuw moet worden gedaan.”



Joost Pouw,  
postdoctoraal onderzoeker bij  
het MIRA instituut (Magnetic  
Detection & Imaging groep)  
van de Universiteit Twente

“Ijzeroxide deeltjes worden afgevoerd via het lymfestelsel. De chirurg kan met een detector precies zien welke lymfeklier hierbij het eerst wordt bereikt. Aangezien uitzaaiingen dezelfde weg hebben afgelegd, is dat de lymfeklier die hij moet verwijderen.”

cellen binnen te dringen.”

De Smedt richt zich in zijn onderzoek dan ook vooral op deze laatste klasse van nanomedicijnen. Zo ontwikkelt zijn onderzoeksgroep bijvoorbeeld nanomedicijnen die siRNA bevatten, kleine stukjes RNA die specifieke genen kunnen uitschakelen, bijvoorbeeld in longkankercellen. Het maken van de nanomedicijnen zelf is minder een probleem. De uitdaging zit vooral in de stappen daarna, vertelt De Smedt. “Helaas komt maar een heel klein deel van de nanodeeltjes uiteindelijk bij de kankercellen terecht. Bovendien is de rit daarmee nog lang niet afgelopen. Als de nanodeeltjes in de cellen worden opgenomen door endocytose, zitten ze nog gevangen in de endosomen, een soort blaasjes in de cel. Het is een heel moeilijke stap om ze daaruit te laten vrijkomen. We hebben ondertussen wel verschillende ideeën, waarmee we in het lab al vooruitgang hebben geboekt. We kunnen bijvoorbeeld een tweede stof toevoegen die het membraan van de endosomen kan destabiliseren. Maar dit punt blijft nog wel een grote uitdaging.”

## Wel of niet lek?

Zoals eerder aangegeven is het concept van nanomedicijnen voor een belangrijk deel gebaseerd op het feit dat tumorweefsel vaak lekkende bloedvaten bevat. Helaas blijkt dat lang niet voor alle tumoren te gelden. Terwijl daarmee het succes van een nanomedicijn wel staat of valt. “Het probleem is dat het lek-effect heel variabel is, en dat er geen biomarker bestaat om dit vast

te stellen”, zegt Twan Lammers, hoogleraar Molecular Imaging en Targeted Therapeutics bij de Universiteiten Aken en Twente. Volgens Lammers zou het heel zinvol zijn om patiënten voor een behandeling te selecteren op basis van dat lek-effect. “Bij andere medicijnen werken artsen al op die manier en worden bijvoorbeeld patiënten geselecteerd die een bepaalde receptor hebben, waardoor de kans groter is dat het betreffende middel goed werkt. Mijns inziens zouden we dat bij nanomedicijnen ook moeten doen.”

Lammers is er ondertussen al in geslaagd om nanomedicijnen te maken die gelabeld zijn met een radionuclide. Daarmee kan hij de permeabiliteit van bloedvaten bij patiënten visualiseren. Helaas loopt hij nu tegen de grenzen van de fondsenwerving aan. “Het patenteren van een gelabeld liposoom als zodanig is niet zinvol, omdat een diagnosticum nauwelijks wat oplevert. Daar gaat dus niemand in investeren. Vandaar dat we het willen combineren met een chemotherapeutikum. Dat betekent echter wel dat al het klinisch onderzoek vanaf de eerste fase weer opnieuw moet worden gedaan. De vraag is of we mensen kunnen vinden die daar hun tijd in willen steken. Wat dat betreft moet je als onderzoeker met veel praktische afwegingen rekening houden”, concludeert Lammers.

## Aanwijzing voor de chirurg

Joost Pouw, postdoctoraal onderzoeker bij het MIRA instituut (Magnetic Detection & Imaging groep) van de Universiteit Twente

Monsters biomoleculen gaan voor chromatografische scheiding in de UPLC.



Cups staan klaar voor proteomicsonderzoek.

radioisotopen tot hun beschikking hebben of daar liever niet mee willen werken, bieden de ijzeroxidedeeltjes een alternatief. Pouw legt uit: “De ijzeroxidedeeltjes worden ingespoten rond de tumor. Daarvandaan worden ze automatisch afgevoerd via het lymfestelsel. De chirurg kan met een detector precies zien welke lymfeklier hierbij het eerst wordt bereikt. Aangezien uitzaaiingen dezelfde weg hebben afgelegd, is dat de lymfeklier die hij moet verwijderen.” Waar Pouw vooral gewerkt heeft aan de eerste klinische studies met de techniek, werken zijn collega’s aan de verbetering van de genoemde detector om de ijzeroxidedeeltjes te kunnen opsporen. Dat is nog niet zo eenvoudig, omdat niet alleen de ijzeroxidedeeltjes magnetisch zijn, maar ook het menselijk lichaam. Dat is wel niet veel, maar omdat het lichaam veel groter is dan de deeltjes, kan het toch verstorend werken. Pouw en zijn collega’s hebben nu een nieuw meetinstrument ontwikkeld dat gebruik maakt van een aantal speciale eigenschappen van de superparamagnetische nanodeeltjes, waardoor het geen last meer heeft van die verstoring. “We hebben een werkend prototype en hopen komend jaar te beginnen met de eerste klinische toepassing bij patiënten met kanker in het anatomisch uitdagende hoofd-hals gebied”, vertelt Pouw.

te, richt zich wel op de nanodiagnostiek, maar dan op basis van nanodeeltjes die al commercieel beschikbaar zijn. Het gaat om superparamagnetische ijzeroxidedeeltjes, die tot nu toe vooral gebruikt worden als MRI contrastmiddel. Pouw wil deze deeltjes gebruiken als middel waarmee chirurgen tijdens de operatie kunnen vaststellen welke lymfeklier ze moeten weghalen bij borstkankerpatiënten. Dat kan tegenwoordig ook al met radioisotopen, maar voor ziekenhuizen die geen

Op termijn hoopt Pouw dat de ijzeroxidedeeltjes niet alleen helpen om de juiste lymfeklieren op te sporen, maar ook gelijk duidelijk maken of er wel of geen uitzaaiingen aanwezig zijn. “Het is al bekend dat de ijzeroxidedeeltjes alleen worden opgenomen door de gezonde delen van de lymfeklieren, wat je zichtbaar kunt maken met MRI. Wij willen nu onderzoeken of we daar ook gebruik van kunnen maken als we de deeltjes inspuiten rondom de tumor. In dat geval zouden we met een MRI-scan voor de operatie al kunnen vaststellen of er sprake is van uitzaaiingen, terwijl dezelfde ijzeroxidedeeltjes tijdens de operatie de chirurg kunnen helpen om de juiste lymfeklieren te vinden.” **L**

—

*‘We willen een gelabeld liposoom combineren met een chemotherapeuticum’*

—

## Nanodeeltjes in soorten en maten

Het ene nanomedicijn is het andere niet. In de loop der jaren is er een brede variëteit aan nanogeneesmiddelen ontstaan. De belangrijkste klasse zijn toch wel de nanomedicijnen waarbij de geneeskrachtige stof is ingekapseld in een vetachtig omhulsel. Dit kan een liposoom zijn van allerlei soorten vetten, een micel van polymeren of bijvoorbeeld een geldeeltje van bijvoorbeeld dextranen. Daarnaast kan ook een metaal de basis vormen van het nanodeeltje dat wordt gebruikt. Dat geldt bijvoorbeeld voor de ijzeroxidedeeltjes die hierboven worden genoemd. Ook gouddeeltjes worden hiervoor ingezet, bijvoorbeeld om tumorgebieden te markeren voor een bestraling. Hierbij zorgt een coating met antilichamen ervoor dat de deeltjes zich alleen binden aan tumorcellen.