

Nanobestrijding van kanker

Gezwellen lokaal verhitten tot ze kapot gaan. Het nanotechnologisch onderzoek van twee Amerikaanse bedrijven levert originele vormen van kankertherapie op. Bij dierproeven is de technologie zeer effectief, en tot nu toe zonder enige bijwerking.

Door Els van den Brink, gepubliceerd op 15 oktober 2005 in C2W

Een op de drie Nederlanders sterft door kanker. Kanker is daarmee bijna de belangrijkste doodsoorzaak, na hart- en vaatziekten. Voor Triton Biosystems uit Chelmsford (Massachusetts, VS) is dat een goede reden om de strijd aan te gaan met deze vreselijke ziekte. Het bedrijf gebruikt daarvoor ervaring vanuit een heel andere strijdtoneel. Triton Biosystems ontwikkelde oorspronkelijk een vorm van nanotechnologie om militair materieel direct op het slagveld te kunnen repareren, in opdracht van het Amerikaanse leger en de NASA. Ondertussen heeft het bedrijf zijn focus echter veranderd en hoopt het door middel van deze nanotechnologie een overwinning te behalen in de oorlog tegen kanker.

Triton Biosystems hanteert een systeem dat bestaat uit zogenoemde T-probes en een extern magneetveld om deze T-probes te activeren. De T-probes zijn gemaakt van magnetisch ijzeroxide met een coating van polymeren. Ze zijn in totaal ongeveer veertig nanometer groot. Aan het oppervlak van deze deeltjes zitten antilichamen die kunnen binden aan een zogenaamd epitheel adhesiemolecuul, dat extra veel voorkomt in bepaalde tumorcellen. Door deze antilichamen zullen de T-probes na injectie vooral ophopen in de tumoren. Vervolgens is het mogelijk de tumor te bestralen met een extern magneetveld. Deze magnetische straling, die zonder problemen door het lichaam heengaat, zorgt ervoor dat de T-probes verhit worden en zo de kankercellen kapot maken. Samuel Straface, directeur van Triton Biosystems, vertelt: "In theorie kan een temperatuur van 478 °C bereikt worden. Maar omdat de deeltjes nanoafmetingen hebben, is het effect beperkt tot de cel waarmee ze verbonden zijn."

Lekke bloedvaten

Triton Biosystems is niet de enige die nanotechnologie heeft ontdekt als wapen tegen kanker. Nanospectra Biosciences uit Houston (Texas, VS) is sinds enkele jaren bezig met een soortgelijke technologie. De nanoshells van Nanospectra Biosciences bestaan uit een kern van silica met daar omheen een laagje goud, in totaal ongeveer honderd nanometer groot. Net als de T-probes kunnen deze nanoshells verhit worden door elektromagnetische straling, in dit geval echter niet door een magneetveld, maar door infrarood licht. Hoewel wetenschappers al wel hebben laten zien dat ze antilichamen kunnen plakken aan deze nanoshells, lijkt dat voor kankertherapie niet nodig te zijn. Het blijkt namelijk dat deze deeltjes zich al spontaan ophopen in de tumoren. Donald Payne, directeur van Nanospectra Biosciences, legt uit: "De bloedvaten in tumoren zijn lek. Kleine deeltjes zoals deze nanoshells kunnen daar doorheen. Buiten de tumoren is dat niet mogelijk."

Prettige bijkomstigheid van deze nanotechnologie is dat de deeltjes niet alleen gebruikt kunnen worden voor therapeutische toepassingen, maar ook voor diagnostiek. Daardoor kan de behandeling extra snel plaatsvinden, doordat na de diagnose direct kan worden begonnen met de bestraling.

Triton Biosystems heeft een licht radioactief reagens ontwikkeld dat kan binden aan de T-probes, waardoor deze te zien zijn in bijvoorbeeld een PET-scan. Bij nanoshells kan men gebruik maken van het feit dat de deeltjes niet alleen licht absorberen maar ook weerkaatsen en verstrooien, afhankelijk van hun grootte. Hoe groter de nanoshells, hoe meer licht verstrooid wordt in plaats van geabsorbeerd. Dit verstrooide licht is goed te zien met verschillende *imaging*-technieken.

Dierproeven

Triton Biosystems en Nanospectra Biosciences zijn allebei druk bezig om de effectiviteit van hun technologie aan te tonen door middel van dierproeven. Nanospectra Biosciences meldt dat het bij muizen een tumor compleet kan vernietigen. Een jaar later zijn de muizen nog steeds gezond. Straface van Triton Biosystems vertelt: “Bij onze eerste dierproeven reageerde 63 procent van alle muizen. Met elektronenmicroscopie konden we zien dat alle cellen in de omgeving van de nanodeeltjes compleet waren vernietigd. En dat was nog maar een eenmalige behandeling. In de toekomst willen we ook kijken naar het effect van herhaalde behandelingen.” Beide bedrijven hopen in 2006 de stap te zetten naar de eerste klinische experimenten.

Om commerciële redenen richten de bedrijfjes zich vooral op veel voorkomende kankervarianten, zoals borst- en prostaatkanker. Maar er zijn ook technische redenen waardoor de technologie niet bruikbaar is voor alle vormen van kanker. Bij de T-probes is op dit moment gekozen voor een antilichaam tegen een eiwit uit epitheelcellen. De meest voorkomende vormen van kanker ontstaan namelijk door ongecontroleerde groei van deze epitheelcellen, maar dat is niet altijd het geval.

Vanwege de toegankelijkheid van tumorcellen is de nanoshelltechnologie vooral geschikt voor kleinere tumoren. Payne: “De nanoshells komen niet diep genoeg in de organen om grotere tumoren compleet te kunnen vernietigen. Maar het is aangetoond dat de warmte van de nanoshells de tumoren extra gevoelig maakt voor bestraling of chemotherapie.” Hij verwacht daarom dat de nanoshells vooral in combinatie met deze klassieke behandelmethodes gebruikt zullen worden. Straface is optimistischer over zijn systeem van T-probes. “Het is goed mogelijk dat de herhaalde toepassing van onze methode goed genoeg werkt om alles onder controle te hebben.” Maar hij benadrukt ook dat juist de combinatie van verschillende methodes heel zinvol kan zijn.

Voor beide nanotechnologische therapieën geldt dat er tot nu toe nog geen enkele bijwerking is gezien. Straface: “Er zijn geen toxische effecten gerelateerd aan de injectie van de T-probes. En drie weken na de behandeling is er geen spoor meer te vinden van de geïnjecteerde nanodeeltjes en de antilichamen. Die kunnen namelijk door het lichaam zelf worden afgebroken. Dat betekent dat er geen langetermijneffecten zijn.” Hoewel de nanoshells minder snel worden afgevoerd uit het lichaam, verklaart Payne: “Goud wordt ook al heel veel toegepast als coating voor medische hulpmiddelen en apparatuur. We hebben dus al een lange geschiedenis wat betreft de veiligheid daarvan.”

Niet iedereen is overtuigd van de veiligheid van deze nanotechnologie. De Europese commissie is onlangs een nieuw Nanosafe-project gestart met een budget van zeven miljoen euro, om de veiligheid van zulke nanodeeltjes te onderzoeken. Payne maakt zich daar niet zo'n zorgen om. “Je moet oppassen dat je niet alle nanodeeltjes op een hoop gooit”, zegt hij. “Er zijn enorm grote verschillen tussen bijvoorbeeld een *buckyball* en een goudbolletje, als je kijkt naar de structuur, de exacte samenstelling en de elektrische eigenschappen. Je kunt daarom geen algemene uitspraken doen. Voor onze nanoshells hebben wij in ieder geval geen enkel schadelijk effect gezien.”

Hoge verwachting

Wim Oyen, professor nucleaire geneeskunde aan de Radboud Universiteit van Nijmegen, is blij met dit soort nieuwe ontwikkelingen. “Het is belangrijk om elke innovatie aan te pakken. Ik kan me voorstellen dat het een aanwinst is voor bepaalde patiënten”, zegt hij. Maar hij is ook voorzichtig: “Je moet oppassen dat je niet te hoge verwachtingen hebt van dit soort nieuwe innovaties, die eigenlijk nog in de kinderschoenen staan. Ik ben heel terughoudend om

op basis van dierexperimenten de stap naar de mens als een kleine horde te zien. Het is zeer veel gemakkelijker om muizen te genezen dan om mensen te genezen”, aldus Wim Oyen. Zelfs al levert het klinisch onderzoek goede resultaten op, dan duurt het nog wel een paar jaar voor de nanotechnologische kankertherapie beschikbaar is voor patiënten. Wim Oyen: “Het onderzoek loopt vaak veel harder dan de praktijk. We moeten eerst goed uitzoeken hoe effectief en veilig iets is. Dat is zuur voor de patiënt die hier en nu kanker heeft. Maar een behandeling die onvoldoende of schadelijk is, is nog vervelender.”

Zie ook:

www.tritonbiosystems.com

www.nanospectra.com

Stralend middelpunt

Wim Oyen, professor nucleaire geneeskunde aan de Radboud Universiteit van Nijmegen, doet onderzoek naar radioimmunotherapie. Deze kankertherapie houdt eigenlijk het midden tussen de klassieke bestraling en de genoemde nanotechnologie. Een groot voordeel is dat het onderzoek al veel verder is gevorderd, en de eerste producten al op de markt zijn.

Bij radioimmunotherapie wordt een antilichaam radioactief gelabeld. Dit antilichaam bindt aan een receptor die in kankercellen extra veel voorkomt. De radioactieve β -straling zorgt ervoor dat het DNA van de tumorcellen wordt beschadigd waardoor de cellen afsterven. Het antilichaam zorgt in dit geval niet alleen voor de targetting, maar kan zelf ook een therapeutisch effect hebben. In dat geval zorgt het voor een signaal naar het immuunsysteem van het lichaam, dat de kankercellen vervolgens kan opruimen. Oyen legt uit: “We hopen op een combinatie van die twee effecten, zodat ze elkaar versterken.”

De radioimmunotherapie heeft bijwerkingen, al zijn die wel veel minder dan bij de traditionele kankertherapie. “We zien een daling in de hoeveelheid witte bloedcellen en bloedplaatjes, maar in de regel herstelt zich dat spontaan”, zegt Oyen. Dat komt omdat het doelwit van de antilichamen ook relatief veel voorkomt in de witte bloedcellen. Omdat antilichamen vrij groot zijn, bewegen ze niet zo snel door het lichaam, waardoor ze onderweg ook schade kunnen aanrichten. Oyen is daarom ook bezig met alternatieve vormen van radioimmunotherapie. Eén mogelijkheid is om gebruik te maken van *pretargetting*, waarbij eerst een ongelabeld antilichaam in het lichaam wordt gebracht, gevolgd door een klein radioactief molecuul dat aan dit antilichaam kan binden. Een andere optie is om in plaats van een antilichaam een radioactief peptide te gebruiken, dat specifiek bindt aan een receptor in tumorcellen.