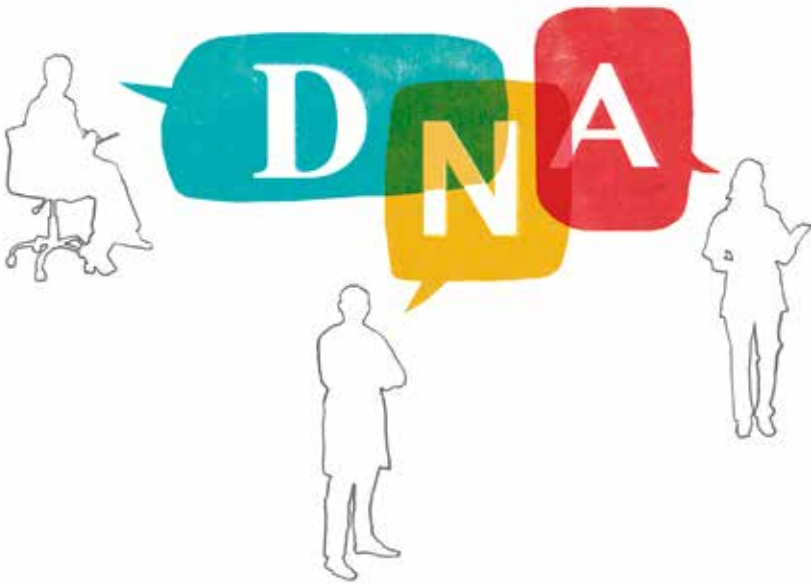




FEDERA-VOORZITTER PROF. DR. LEENDERT LOOIJENGA OVER VERWACHTINGEN NEXT GENERATION DNA SEQUENCING

'We gaan een nieuwe taal spreken'

Next generation DNA sequencing leidt tot veel nieuw inzicht in tumorigenese en -progressie en staat aan de basis van steeds meer *targeted* therapieën. De Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FEDERA), waarbij ook de NVMO is aangesloten, wijdde er vorig jaar haar jaarlijkse wetenschapsdag aan. Reden genoeg voor een gesprek met FEDERA-voorzitter prof. dr. Leendert Looijenga. De hoogleraar Translationele patho-oncologie is enthousiast over *sequencing*, maar ziet ook beperkingen.



Next generation DNA sequencing (NGS) is niet – nog niet, in elk geval – de heilige graal van het kankeronderzoek waar het wel eens voor wordt gehouden. Daarover wil Looijenga geen misverstand laten bestaan. ‘Het is een geweldige, revolutionaire techniek, die onwaarschijnlijk veel informatie oplevert, maar de techniek zelf en de interpretatie van de resultaten ervan zijn nog verre van feilloos. Eigenlijk zijn we nog maar net begonnen met het in kaart brengen van genetische afwijkingen van tumorcellen. Alle op deze wijze beschikbaar komende resultaten moeten we dan geïntegreerd gaan begrijpen. Bij enkele soorten tumoren heeft NGS weliswaar geresulteerd in doelgerichte behandelingen, maar resistentievorming blijkt helaas vaak een probleem te zijn. Er kan heel veel meerwaarde ontstaan, maar we staan pas aan het begin.’

Diep sequencen

Niettemin is NGS uiteraard een even belangrijke als spectaculaire ontwikkeling op het grensvlak van de genetica, de medische biologie en – onder meer – de medische oncologie. Belangrijk genoeg voor de FEDERA om er in het najaar van 2013 haar jaarlijkse FEDERA-wetenschapsdag aan te wijden. Die dag stond vooral in het teken van toepassing in de klinische praktijk. De onderzoeksgroep van Looijenga in het Erasmus MC doet ook onderzoek met behulp van NGS.

Een zeer belangrijke vraag die zich daarbij voortdurend opdringt is: hoe diep te sequencen? Hoeveel *reads* neem je in je analyse mee om er een uitspraak op te baseren? ‘Niet alle DNA-fragmenten laten zich even gemakkelijk sequencen. Om alle belangrijke fragmenten in kaart te hebben, moet je diep diep sequencen. Dat duurt langer en is duurder’, aldus Looijenga. ‘Daarbij komt dat als je bijvoorbeeld gemiddeld 30 keer gesequenced hebt, bepaalde fragmenten niettemin

maar 5 keer gesequenced kunnen zijn; zelfs met een schijnbaar ruime *coverage* van 30 kun je dus nog heel goed belangrijke informatie hebben gemist.’

Afwijkende mutatiestatus

Een andere, specifiek bij de oncologie aanwezige complicerende factor is de heterogeniteit in het DNA van tumorcellen, die sommige mutaties moeilijk vindbaar maakt. Looijenga: ‘Afwijkingen die alle kankercellen gemeen hebben, kun je met deze techniek goed opsporen. Soms echter bevinden bepaalde mutaties zich in slechts een paar procent van de tumorcellen. Dat maakt het effect ervan op het gedrag van de tumor natuurlijk nogal moeilijk vast te stellen.’ Als uiterst belangrijk voorbeeld noemt Looijenga het verschil in mutatiestatus tussen de primaire kanker en de afgeleide metastasen. ‘Heel waarschijnlijk hebben metastasen een afwijkende DNA-samenstelling, aangezien slechts een beperkt aantal tumorcellen tot metastasevorming heeft geleid.’

Metastasen kunnen dus extra afwijkingen hebben die anders of in het geheel niet reageren op de gerichte behandeling voor de primaire kanker. ‘Er zijn ook voorbeelden van een behandeling die in eerste instantie aanslaat, waarna op een bepaald moment resistentie optreedt’, aldus Looijenga. ‘Dan zou je eigenlijk alle metastasen in kaart moeten brengen om te kijken welke extra – en mogelijk locatiespecifieke – afwijkingen deze bevatten, om daarop vervolgens de behandelstrategie aan te passen.’

De meest gunstige route

Als bioloog weet Looijenga als geen ander dat de tumorcel altijd de meest gunstige (signalerings)route kiest. ‘De cel is, plastisch uitgedukt, zeer creatief in het omzeilen van de specifieke remmende werkzaamheid van een bepaalde behandeling en wordt er op die manier vrij snel ongevoelig voor. Het is eigenlijk het evolutieproces in een notendop. Bij de behandeling moet je voor zover mogelijk proactief hierop inspelen.’

Looijenga is in dit verband een groot voorstander van een *multi-targeted* benadering. ‘Door gelijktijdig op verschillende *pathways* – groeipaden of signaleringsroutes – in te grijpen, deel je zogezegd een flinke klap uit aan de kankercel, die zodoende minder snel ongevoelig voor de therapie wordt. Wel moet je dan weten via welke *pathways* je de “achilleshiel” van de kankercel kunt raken.’

Deze zoektocht heeft recentelijk enkele fraaie publicaties opgeleverd. Als voorbeeld noemt Looijenga een artikel van prof. dr. René Bernards en collega’s in *Nature*.¹ ‘Dit draait om een bekende mutatie, namelijk BRAF-V600E, die wordt behandeld met *small molecules*



Prof. dr. L.H.J. Looijenga is hoofd van het Laboratorium voor Experimentele Patho-oncologie (LEPO) van het Erasmus MC en hoogleraar Translationele patho-oncologie. Sinds 2013 is hij voorzitter van de Federatie van Medisch Wetenschappelijke Verenigingen (FEDERA) als opvolger van prof. dr. J.W.W. Coebergh. Meer informatie over de FEDERA staat op www.federa.org.

gericht tegen de BRAF- of MEK-kinases. Bij melanomen kan deze behandeling effectief zijn, maar uiteindelijk ontwikkelt zich altijd resistentie. In het artikel verklaren de onderzoekers waarom EGFR-positieve melanomen die resistent zijn geworden voor BRAF- of MEK-remmers, na een *drug holiday* toch weer – tijdelijk – gevoelig voor deze middelen kunnen worden.’ Het melanoom is één van de solide tumoren waarbij NGS ver is gevorderd; dit geldt ook voor long- en mammacarcinoom. ‘Het zijn tumorsoorten waarbij een aantal driver-mutaties de gevoeligheid van de kankercel voor een bepaalde signaleringsroute bepaalt en die daarom een goed aangrijpingspunt voor een mogelijke behandeling vormen.’

Ontwikkeling in kosten

Drijven NGS en de eruit voortkomende therapieën de kosten van de gezondheidszorg verder op? Looijenga aarzelt bij het antwoord op die vraag. ‘Kosten zijn niet mijn terrein. Maar het is ook een kwestie van efficiëntie van behandeling. Conventionele therapie is ook duur en kent vaak maar een beperkte effectiviteit – en dat bij situaties die je niet goed van tevoren kunt voorspellen. Bij *targeted therapy* heb je het veel meer over *dedicated trials* met kleine aantallen deelnemers, waarbij genetische kenmerken van de kanker de inclusie bepalen. Dat is efficiënter en leidt in ieder geval wel tot meer gerichte uitgaven. Daarnaast hoop ik dat de nu nog erg kostbare *targeted* therapieën in prijs omlaag zullen gaan, mede doordat het sequencen goedkoper gaat worden.’

Niettemin zal er een maatschappelijke discussie gevoerd moeten gaan worden over delicate vragen: wie komen voor de behandeling in aanmerking en hoe wordt deze vergoed? ‘Er zijn al enkele effectieve *targeted* therapieën ontwikkeld, maar er moet worden vastgesteld wat de relatie is tussen de kosten en een verkregen overlevingswinst van bijvoorbeeld 3 maanden dankzij deze, vaak dure, behandelingen.’

Interactie laboratorium en kliniek

‘Ik zeg wel eens tegen de medewerkers uit mijn groep: we gaan een nieuwe taal spreken, maar het is heel moeilijk te voorspellen welke taal dat zal zijn’, aldus Looijenga. ‘Zeker is dat deze revolutionair anders zal zijn.’ Hoe moet de internist-oncoloog die nieuwe taal leren spreken? ‘Ontwikkelingen als NGS vereisen een nauwe interactie tussen laboratorium en kliniek. Internist-oncologen moeten enige kennis hebben over de technische aspecten, mogelijkheden en beperkingen van NGS. Medisch biologen, genetici en andere preclinici moeten teams vormen met klinici om de impact van bevindingen van onderzoek met NGS te bespreken en de techniek

‘Multidisciplinair denken en doen is cruciaal om van NGS een succes te maken en daarmee de strijd tegen kanker op een hoger niveau te brengen’

vervolgens te implementeren in de praktijk. In het Erasmus MC zijn we daarmee bezig. Multidisciplinair denken en doen is cruciaal om van NGS een succes te maken en daarmee de strijd tegen kanker op een hoger niveau te brengen.’

De vraag wat er verder verandert en gaat veranderen voor de internist-oncoloog, vindt Looijenga moeilijk te beantwoorden. ‘Wellicht wordt de internist-oncoloog nu al geconfronteerd met proactief ingestelde patiënten die over NGS en daaruit voortgekomen behandelingen hebben gelezen en die willen weten of zij daarvoor in aanmerking kunnen komen. Dat is prima. De internist-oncoloog moet dan behalve de mogelijkheden ook de beperkingen goed belichten, zoals resistentievorming en bijwerkingen. Zoals ik al zei: het is geen heilige graal.’ ←

VOEDING GEVEN AAN DE MEDISCHE ONCOLOGIE

Welke rol denkt Looijenga als voorzitter dat de FEDERA moet vervullen bij NGS? ‘Ons doel is per definitie het scheppen van een gezond onderzoeksklimaat voor de biomedisch onderzoeker. Daarbij hoort ook het op de kaart zetten van belangrijke nieuwe ontwikkelingen, waarvan NGS er zeker één is, onder het motto: nieuwe kennis, nieuwe kansen. Hiertoe zijn we officiële gesprekspartner van onder meer ZonMw. Goede mensen werven en vasthouden is ook heel belangrijk. De FEDERA vertegenwoordigt 30 (bio)medisch-wetenschappelijke verenigingen, waaraan zo’n 10.000 professionals zijn verbonden. Met klinische richtlijnen hebben we geen bemoeienis. Maar wel willen en kunnen we vanuit de biomedische wetenschap voeding geven aan onder meer de medische oncologie. Daarmee is veel te winnen.’

Referentie

¹ Sun C, Wang L, Huang S, et al. Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma. *Nature* 2014;508(7494):118-22.