

De robot op de benedenverdieping van het researchgebouw draait overuren in de zoektocht naar effectief werkende *small molecules*, stofjes die de potentie hebben kanker aan te pakken, zonder veel bijwerkingen.

De resultaten zijn veelbelovend.

20.000 kandidaten

Ze zijn de grote belofte in de kankertherapie. *Small molecules*. Kleine chemische stofjes die heel specifiek aangrijpen op onderdelen van de kankercel. Terwijl klassieke kankertherapieën zoals chemotherapie erop gericht zijn om alle delende cellen, en dus ook kankercellen, uit te roeien met alle vervelende bijverschijnselen die erbij horen, werken *small molecules* alleen op eiwitten die essentieel zijn voor celgroei. Het remmen van kankercelgroei heeft op deze manier veel minder bijwerkingen tot gevolg.

“Het onderzoek naar *small molecules* speelt zich voornamelijk af in laboratoria van de farmaceutische industrie. Sinds kort wordt dit onderzoek in Nederland voor het eerst in een academische omgeving gedaan, hier in het NKI-AVL. Uniek. Maar”, relateert Wouter Moolenaar, projectleider op de afdeling

Cellulaire Biochemie, “aan Amerikaanse instituten is dit soort onderzoek veel gewoner.”

Bibliotheek

Het opzetten van het onderzoek was een initiatief van moleculair bioloog Dave Egan en scheikundige Huib Ovaa. Zij schaften een verzameling van 20.000 verschillende *small molecules* aan. Elk stofje wordt afzonderlijk getest. Hoe sterk is de binding aan een specifiek eiwit? Wat is de precieze omvang van het molecuul? Is het makkelijk in veelvoud te maken? Een robot voert de 20.000 mini-proeven uit. Ovaa: “Centraal hierin staat Egan. Hij bedient onder andere de robot en verzorgt de logistiek. Het is geen sinecure om zoveel proefjes simultaan uit te voeren. Zonder Egan zouden we nergens zijn geweest.”

Volgens Egan, die tijdens zijn onderzoek in de VS al veel ervaring opdeed met het automatiseren van grootschalige experimenten, is niet de uitvoering de bottleneck. “We zullen meer moeten investeren in ICT zodat we de bulk gegevens na zo’n experiment goed kunnen verwerken. Want dat is nog een hele klus.”

Autotaxine

Moolenaar en onderzoeker in opleiding Laurens van Meeteren raakten bij het project betrokken toen Egan en Ovaa als testcase het eiwit autotaxine wilden gebruiken. Autotaxine is een enzym dat verantwoordelijk is voor de productie van LPA, ofwel lysophosphatidic acid, een groeifactor waar vrijwel alle tumorcellen gevoelig voor zijn en waar Moolenaar al jaren aan werkt. Autotaxine wordt uitgescheiden door cellen van een aantal veelvoorkomende kankers zoals hersentumoren, borst-, long- en nierkanker. Het enzym werkt aan de buitenkant van de cel en is dus een makkelijk aangrijpingspunt voor anti-kankermedicijnen. Farmacologische stofjes gericht tegen autotaxine bestaan nog niet en dat is nou precies het doel: *small molecules* opsporen die heel specifiek autotaxine remmen. Vervolgens kun je aan het desbetreffende molecuul nog wat versleutelen om de eigenschappen te verbeteren.

De resultaten zijn veelbelovend. Scheikundige Erica van Tilburg is bezig om het verband tussen chemische structuur en biologische activiteit op te helderen. De volgende stap voor de onderzoekers is de stofjes inspuiten in muizen met een autotaxin-afhankelijke tumor en kijken wat er met de tumor gebeurt. Collega’s zijn enthousiast. En het gerenommeerde *Cancer Research Technology* bureau in Londen kijkt over hun schouders mee. Het onderzoeksbureau wil de meest veelbelovende stofjes kopen om ze door farmaceutische bedrijven verder te kunnen laten ontwikkelen tot medicijnen. <

