

‘Liquid biopsy’, een nieuwe tool voor kankerspecialisten

Eind augustus verzamelden meer dan 240 kankerspecialisten in Leuven voor een symposium over liquid biopsies, een nieuwe tool in de strijd tegen kanker. Het symposium werd georganiseerd door het Leuvens Kanker Instituut. Liesbet Lagae, programmadirecteur Life Science Technologies bij imec, vertelde er hoe imec-technologie kan ingezet worden voor liquid biopsies.

Je bloed vertelt een verhaal

Bij ‘biopsie’ denken we direct aan een kleine operatie waarbij een stukje weefsel wordt weggenomen voor verder onderzoek. Een vloeibare biopsie (of liquid biopsy) is minder ingrijpend. Hier gaat het meestal om een bloedstaal maar ook een urine- of speekselstaal valt onder deze categorie.

Liesbet Lagae: “Kankerspecialisten hebben ontdekt dat het bloed van kankerpatiënten verschillend is van dat van gezonde mensen. Er zijn allerlei aanwijzingen te vinden die kunnen helpen bij de diagnose en behandeling van kanker.”

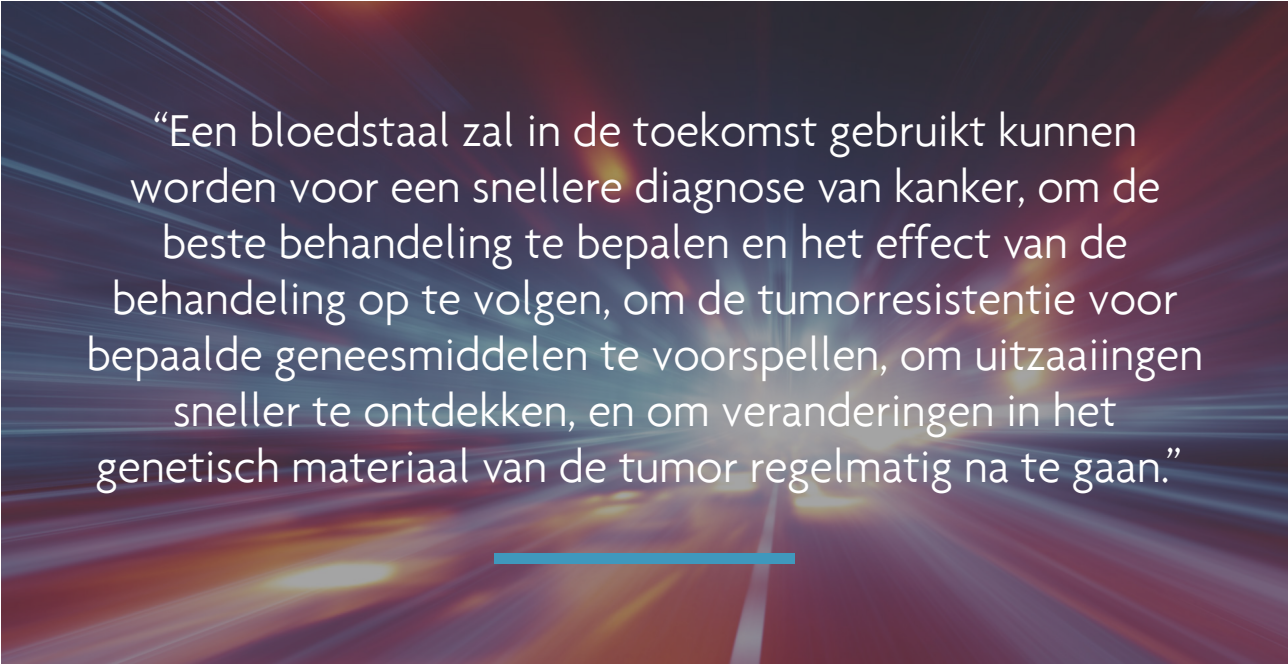
“Zo kan je in het bloed tumorcellen terugvinden die zijn afgesplitst van de originele tumor (die zich bv. in het longweefsel bevindt). Men spreekt dan van ‘circulating tumor cells’ of CTCs. Een ander interessant deeltje in het bloedstaal zijn de bloedplaatjes. Men weet nu dat bloedplaatjes van kankerpatiënten anders zijn dan die van gezonde mensen. De tumor zou de bloedplaatjes inzetten om te kunnen groeien. En ook fosfolipiden in het bloed blijken informatie te bevatten over kanker. Door het profiel van aanwezige fosfolipides op te stellen zou je bv. prostaatkanker kunnen ontdekken in het bloed.”

Waarom al deze verschillen er zijn, is vaak nog een mysterie. Dit mysterie ophelderen, zal weer meer inzicht geven in hoe kanker precies te werk gaat in ons lichaam.

Waarom een vloeibare biopsie gebruiken?

Een vloeibare biopsie heeft voordelen t.o.v. een weefselbiopsie: het is minder ingrijpend voor de patiënt, het kan zo vaak als nodig uitgevoerd worden wat opvolging van de patiënt mogelijk maakt, het geeft een 'live' beeld van de kanker op dat specifieke moment en het is altijd mogelijk (zelfs wanneer de patiënt te zwak is voor een weefselbiopsie of wanneer de primaire tumor moeilijk bereikbaar is).

Ondanks al deze voordelen, zal een vloeibare biopsie echter nooit als enige techniek gebruikt worden. Kanker is immers een heel complexe ziekte en om een volledig beeld ervan te krijgen, moeten verschillende technieken – zoals vloeibare en weefselbiopsie, en ook beeldvorming – naast elkaar gebruikt worden. Liesbet Lagae: “Men ziet bv. dat de kankercellen in het bloed andere eigenschappen kunnen hebben dan de kankercellen van de originele tumor. Bovendien kan die tumor ook nog eens uit verschillende types cellen bestaan (een zogenaamde heterogene tumor). Vloeibare biopsie is dus een mooie – nieuwe – aanvulling in de toolbox van de kankerspecialisten, naast weefselbiopsie en beeldvorming.”



“Een bloedstaal zal in de toekomst gebruikt kunnen worden voor een snellere diagnose van kanker, om de beste behandeling te bepalen en het effect van de behandeling op te volgen, om de tumorresistentie voor bepaalde geneesmiddelen te voorspellen, om uitzaaiingen sneller te ontdekken, en om veranderingen in het genetisch materiaal van de tumor regelmatig na te gaan.”

Een bekend voorbeeld van ‘de beste behandeling bepalen’ vind je bij borstkanker. Er zijn namelijk bepaalde types borstkanker die goed kunnen behandeld worden met een hormoonbehandeling, met weinig kans op terugval of verspreiding van de tumor. Om te bepalen of de patiënt dit type van borstkanker heeft, kijkt men naar de receptoren die aanwezig zijn op de tumorcellen. Het gaat om een vrij dure behandeling dus moet de dokter zeker zijn dat de patiënt baat zal hebben bij de behandeling.

Vandaag de dag wordt deze hormoonbehandeling pas gestart nadat een weefselbiopsie of operatie heeft kunnen aantonen dat de tumor over de specifieke receptoren beschikt. Zowel uit economisch als medisch standpunt zou een vloeibare biopsie hier heel nuttig kunnen zijn omdat de therapie dan sneller opgestart kan worden.

Een ander voorbeeld uit de praktijk, is het bepalen van tumorresistentie bij longkankerpatiënten. Vaak treedt na 10 maanden behandeling met EGFR-targeted therapie resistentie op. Als de arts dit vaststelt in het bloed, schakelt hij beter over naar een ander geneesmiddel, in dit geval osimertinib.

De mogelijkheden van vloeibare biopsie zijn dus enorm, maar er is ook nog veel onderzoek nodig om waarden die in het bloed worden opgemeten juist te interpreteren.

De vloeibare biopsie ‘digitaal’ maken

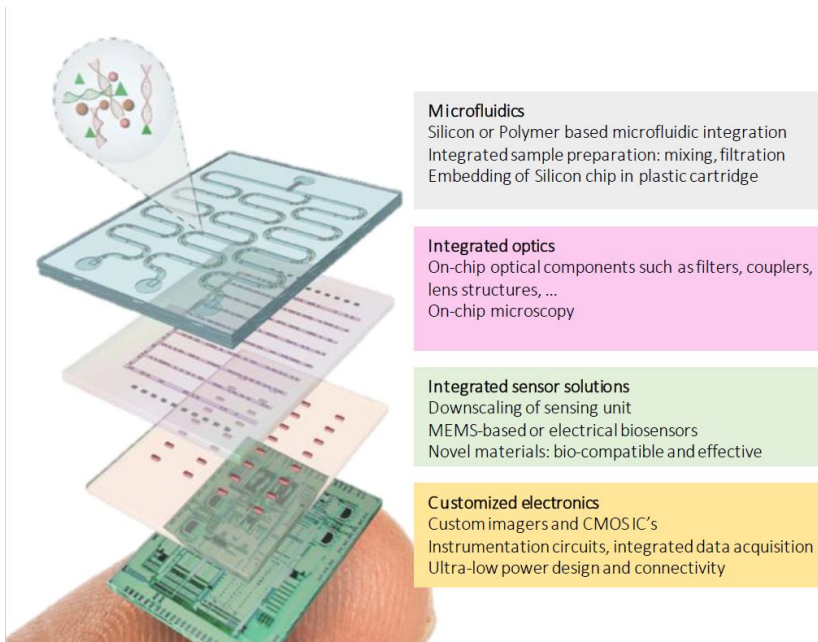
Chip- en nanotechnologie kunnen ingezet worden om vloeibare biopsies nog gemakkelijker en gebruiksvriendelijker te maken, met minder manuele handelingen en met kleinere toestellen dan vandaag worden gebruikt. Zo is het denkbaar dat dokters in de toekomst over wegwerp-cartridges zullen beschikken waarop ze een bloeddruppel van hun patiënt kunnen aanbrengen. Door deze cartridge in een compact analysetoestel te steken, wordt het bloed geanalyseerd op DNA, cellen, fosfolipiden, etc. die meer kunnen vertellen over het al dan niet aanwezig zijn van kanker, het type tumor, resistentie, etc. en dit op meerdere tijdstippen doorheen de behandeling .



| | SOLID BIOPSY | LIQUID BIOPSY | DIGITAL LIQUID BIOPSY |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| SAMPLE TYPE | Solid tissue | Blood + other bodily fluids | Blood + other bodily fluids |
| INVASIVENESS | Invasive | Non/minimally invasive | Non/minimally invasive |
| PROCESSING TIMES | Long | Long | Short and automated |
| REPEATED SAMPLING | Not possible | Possible | Easy |
| COST | Surgeon, lab operator, pathologist | Nurse, lab operator, pathologist | Nurse |

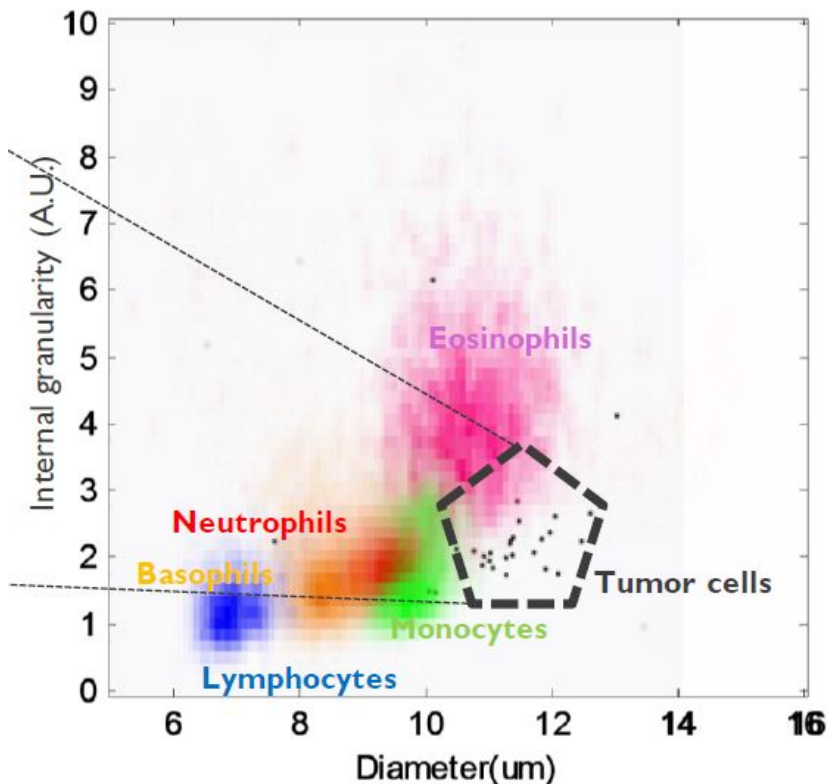
De evolutie van weefsel- naar vloeibare, en – uiteindelijk – naar digitaal vloeibare biopsie. Digitaal vloeibare biopsie is veel sneller en gebruiksvriendelijker.

Liesbet Lagae: “Bij imec werken we aan een technologieplatform dat voor digitale vloeibare biopsies gebruikt kan worden. Door elektronica, sensoren, fotonica en microfluidica te combineren, kan je effectief zulke wegwerpcartridges maken en liquid biopsies heel gemakkelijk uitvoeren bij je patiënten.”



Het technologieplatform dat imec opbouwt kan o.a. gebruikt worden voor digitale, vloeibare biopsies.

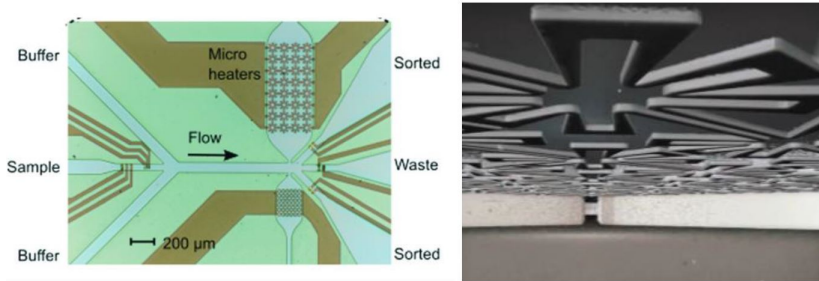
“Twee componenten die we maakten, tonen heel duidelijk de kracht aan van nanotechnologie en de integratiemogelijkheden die zo eigen zijn aan nano- en micro-elektronica. Een eerste is **de lensvrije microscoop**. Cellen stromen in een microfluidisch kanaal en worden bovenaan belicht door een laser. Onderaan wordt het licht opgevangen door een beeldsensor en dankzij software kan een beeld van de cel gereconstrueerd worden. Verschillende soorten cellen kunnen zo geïdentificeerd worden, zonder gebruik te maken van (fluorescente) labels.”



Imec toonde aan dat het mogelijk is om met zijn lensvrije microscoop-technologie een onderscheid te maken tussen verschillende soorten cellen in het bloed, en tumorcellen. Deze testen werden gedaan in samenwerking met het labo van Frederik De Smet, Translational Cell and Tissue Research, KU Leuven.

Een andere belangrijke bouwblok van imecs technologieplatform is **een celsorteertechniek op basis van een thermische bubble switch**. Immers, wanneer een bepaald type cel herkend wordt, is het belangrijk die te isoleren van de andere celsoorten. Liesbet Lagae: “Dit gebeurt door miniverwarmingselementen aan te switchen, bovenaan de microfluidicakanalen waarin de cellen zich bewegen. Hierdoor ontstaan er gasbelletjes die de cel in een bepaalde richting duwen. Zo kunnen verschillende types cellen gesorteerd worden in verschillende microfluidische kanalen.”

Deze techniek is 2x sneller dan bestaande technieken (5000 cellen per seconde kunnen zo gesorteerd worden). Bovendien kan dit aantal nog enorm opgevoerd worden wanneer verschillende kanalen naast elkaar gebruikt worden. Ook belangrijk is dat het hier om een niet-destructieve techniek gaat: de geïsoleerde cellen kunnen na het sorteren dus nog nauwkeuriger onderzocht worden.



Dankzij de thermal bubble switch kunnen 5000 cellen per seconde gesorteerd worden in microfluidische kanalen.

Kunnen we kanker te slim af zijn?

Het is natuurlijk goed nieuws dat kankerspecialisten met een vloeibare biopsie over een nieuwe tool beschikken om kanker te bestrijden (en dat nano-elektronica-experten hen daarin kunnen helpen). Maar (digital) liquid biopsies zijn geen wondermiddel.

Liesbet Lagae: “Als je vandaag te horen krijgt dat je kanker hebt, zijn er verschillende behandelingen mogelijk: het wegnemen van de tumor door een operatie en/of behandeling met chemo-, radio-, hormoon- of immunotherapie. Met een vloeibare biopsie kan je beter gaan bepalen welke therapie de beste slaagkansen biedt en of, en wanneer er resistentie optreedt. Maar het is natuurlijk even belangrijk om meer inzicht te krijgen in de werking van kanker en steeds nieuwe en meer efficiënte behandelingen te ontwikkelen. Het zijn al deze puzzelstukjes samen die ervoor zorgen dat we – uiteindelijk – kanker te slim af zullen zijn. En ik ben blij dat ik als elektronicus daar ook mijn steentje kan aan bijdragen.”

Het Leuvens Kanker Instituut

Het Leuvens Kanker Instituut (LKI) verenigt artsen, zorgverleners en onderzoekers van UZ Leuven en KU Leuven in hun strijd tegen kanker. De sterkte ligt in het combineren van onderzoek, therapie en zorg – en het op elkaar afstemmen ervan. Er worden gerichte projecten opgezet en innovatieve technologie gebruikt, over de verschillende kanker domeinen heen.

Meer weten?

- Wil je meer diepgaande technische informatie over imecs lensvrije microscoop of de thermal bubble switch, dan kan je hierover wetenschappelijke papers ontvangen door te mailen naar [imec magazine@imec.be](mailto:cmagazine@imec.be)

Biografie Liesbet Lagae



Liesbet Lagae is medeoprichtster en momenteel Program Director Life Science Technologies bij imec. In deze functie is zij verantwoordelijk voor de opkomende R&D, door de overheid gesteunde activiteiten en het oprichten van bedrijven in een vroege fase. Zij behaalde haar doctoraat aan de KU Leuven (België) met haar werk aan Magnetic Random Access Memories in het kader van een IWT-beurs. Als jonge teamleider lag zij bij imec (België) aan de basis van de toepassing van siliciumtechnologieën voor moleculaire en cellulaire biochips. Dit biowetenschappelijk programma is uitgegroeid tot een mature afdeling die slimme siliciumchipoplossingen levert aan de life sciences-sector. De toepassingen bevinden zich op diverse domeinen: medische diagnostica, point-of-care oplossingen, DNA-analyses, cytometrie, bioreactoren, neuroprobes, implantaten, ... Zij behaalde een prestigieuze ERC-consolidatiebeurs voor de ontwikkeling van een platform voor het analyseren en sorteren van enkelvoudige cellen en zij coördineert het PIX4LIFE proefprojectconsortium dat werkt aan het overbrengen van fotonische IC-technologie naar het zichtbare spectrum van de biowetenschappen. Zij is (co-)auteur van 125 peer-reviewed papers in internationale publicaties en zij heeft 15 patenten op haar naam. Zij is ook part-time professor nanobiotechnologie aan de KU Leuven/ departement natuurkunde.