

Geachte lezer,

Op verzoek van MaartenMemorial schreef Dr. Luider, Hoofd Onderzoek Maarten van Sten Laboratorium | Erasmus MC Rotterdam voor de 18de editie een wetenschappelijk projectvoorstel .
Dit projectvoorstel is gericht op onderzoek naar onder meer Multiple Myeloma (Ziekte van Kahler), mammacarcinoma, baarmoederhalskanker, hoofd/halstumoren en identificatie antilichamen met behulp van massa spectrometrie.

MaartenMemorial kiest in 2024 om met de opgehaalde fondsen mee te financieren aan het aanstellen en investeren van een:

- 1 **Postdoc / Senior Biomedisch Wetenschappelijk Onderzoeker**
- 2 **Massa spectrometer (Astral TFS)**

Omschrijving wetenschappelijk projectvoorstel:

‘Sinds de vorige eeuw is het ruwweg mogelijk gebleken om op twee directe manieren de identiteit van eiwitten te verkrijgen door kristallografie aan zuivere eiwitten aangevuld met NMR-informatie van het zuivere eiwit en sinds 2000 is er een heel andere manier van identificatie gekomen met behulp van massa spectrometrie aan materialen zoals weefsel en lichaamsvloeistoffen, ook wel bekend als proteomics. Deze ontwikkeling is stormachtig geweest, kon in 2000 slechts een tiental eiwitten in een monster goed geïdentificeerd worden, nu is dat op het niveau van duizenden eiwitten. De sequentie analyse van het humane DNA in 2002 heeft deze identificatie mogelijkheden nog zeer versterkt. Ook is de ontwikkeling van massa spectrometers in de laatste twee decennia revolutionair geweest. Voor de identificatie van eiwitten bleken de Orbitrap en Time of Flight machines online gekoppeld aan chromatografische separatie zeer succesvol. Ontwikkelingen op het niveau van monster preparatie methoden, resolutie verbetering, en verschillende fragmentatie methoden hebben massa spectrometrie voor de identificatie van eiwitten en modificaties essentieel gemaakt.

In 2023 is door Thermo Fisher Scientific een massa spectrometer op de markt gebracht (ASTRAL) die in staat is om niet alleen weefsels en lichaamsvloeistoffen met significant verhoogde aantallen eiwitten te identificeren ten opzichte van normale massa spectrometers maar bovendien maakt het ook eiwit analyse mogelijk op een enkele cel (“single cell proteomics”). Dit geeft mogelijkheden om tumor vorming op eiwit niveau zeer exact te vervolgen in combinatie met genetische analyse op een enkel cel niveau. Per cel kunnen nu duizenden eiwitten geïdentificeerd worden inclusief post-translationale modificaties op de geïdentificeerde eiwitten.

Inzet massa spectrometrie m.b.v. de ASTRAL (TFS) aan de hand van vier voorbeelden:

Voorbeeld 1: In *multiple myeloma* geven rest kankercellen na behandeling een terugval (relapse) van de ziekte. Een beter begrip van de cellen die aanleiding geven tot deze terugval kunnen tot een betere (gepersonaliseerde) behandeling of meest ideaal leiden tot het voorkomen van deze hernieuwde tumor groei.

Voorbeeld 2: Voor *erfelijke borstkankergen dragers* (genetische verandering in BRCA1 en BRCA2) hebben we gevonden dat er kleine verschillen bestaan tussen serum eiwitten van patiënten die borstkanker zullen ontwikkelen in een periode van 5 jaar vergeleken met sera van patiënten die geen kanker ontwikkelen. De ASTRAL geeft een mogelijkheid om dit op een nog veel nauwkeuriger manier te meten omdat veel meer informatie per monster zal worden verkregen en subtiele verschillen beter geïdentificeerd en gekwantificeerd kunnen worden.

Voorbeeld 3: Virussen zoals HPV kunnen uiteindelijk leiden tot kanker; bijvoorbeeld *baarmoederhalskanker* maar ook *hoofd/hals tumoren*. Waarom de ene patiënt die geïnfecteerd is met HPV-virus wel kanker krijgt en de andere niet, is nog niet bekend. Door weefsel uitstrijkmaterialen van deze patiënten hebben we gevonden dat eiwitmarkers voor replicatie zeer bepalend zijn of kanker ontstaat. Door daarnaast ook phospho-modificaties te bestuderen van deze eiwitmarkers krijgen we inzicht in hoe deze replicatie geïnitieerd door HPV verloopt. De ASTRAL geeft een significante stap in meer informatie over de betrokken eiwitten en hun phospho-modificaties.

Voorbeeld 4: In veel ziekten inclusief kanker ontstaan auto-antilichamen tegen eiwitten die op een of andere manier verhoogd zijn in concentratie in de bloedbaan of veranderd zijn in hoedanigheid ten opzichte van het normale voorkomen. Sommige van deze auto-antilichamen hebben de mogelijkheid om de kanker te visualiseren en eventueel te bereiken voor therapeutische interventie. Het goed kunnen identificeren in combinatie met genetische informatie van de cellen die deze specifieke antilichamen maken, maakt het mogelijk deze antilichamen te identificeren en deze antilichamen te produceren met mogelijke therapeutisch effecten. De ASTRAL geeft een mogelijkheid om de sequentie stap van antilichamen op een betere manier te kunnen doen als de bestaande technieken en zo een verbetering te creëren om tot de gewenste antilichaam sequentie te komen.

Realisatie aanschaf en exploitatie

De aanschafwaarde van de ASTRAL is ca 1.5 miljoen plus operationele kosten voor 4 jaar van 0.5 miljoen (totaal 2 miljoen euro). Dergelijke bedragen zijn in reguliere nationale project aanvragen te groot en daarom is er samenwerking nodig om dit te realiseren. Door samenwerking tussen MaartenMemorial en andere partijen zou het apparaat in het Maarten van Sten laboratorium mogelijk gerealiseerd kunnen worden voor genoemde onderzoeken en andere kanker gerelateerde onderzoeken. Hiervoor is draagkracht en initiatief nodig. Het Maarten van Sten laboratorium heeft alle faciliteiten om het apparaat op een goede manier te huisvesten en de expertise is aanwezig om dergelijke complexe apparatuur te kunnen bedienen en te exploiteren.'

*In samenwerking met MaartenMemorial;
Afdeling Neurologie, Erasmus MC Rotterdam*



Disclaimer:

*Dit document is een bijlage exclusief behorend bij de MM-Grant 2024 — www.maartenmemorial.com
© MaartenMemorial 2024*