

Nummer 8 november 2014

# AMC Magazine

**Hot item in  
onderzoek**  
Celblaasjes vol  
beloften

**Ingrijpende  
gebeurtenissen**  
Misdiagnose van  
klein leed

**De Anatomische  
Les**  
Alle kleine  
beestjes helpen





# Hot item in onderzoek

**Celblaasjes vol beloften**

Door Pieter Lomans

Celblaasjes worden handmatig in het lab  
geïsoleerd voor verder onderzoek.

## Afgesnoerde stukjes cel zijn lang geleden ontdekt, maar werden tot voor kort vrijwel genegeerd. De laatste jaren neemt de belangstelling voor deze celblaasjes sterk toe omdat ze misschien te gebruiken zijn voor diagnostiek, preventie, behandeling en medicijnvervoer. Op naar concrete resultaten.

'We weten al heel lang dat ze bestaan', zegt Rien Nieuwland van het Laboratorium voor Experimentele Klinische Chemie. Met 'ze' bedoelt hij celblaasjes; kleine stukjes cel die door de cel zelf worden gevormd en afgestoten. Midden vorige eeuw verschenen ze voor het eerst ten tonsele. Nieuwland: 'Als je alle cellen uit het bloed haalt, inclusief de bloedplaatjes, blijft er toch een sterke stollingskracht achter in de resterende bloedvloeistof. Oorzaak? De enorme hoeveelheid celblaasjes in die vloeistof, die de stolling aanjagen.'

Daarna was het heel lang stil. Pas in de jaren negentig kwamen de celblaasjes voorzichtig weer in beeld. Hoe langer en beter werd gekeken, hoe vaker ze werden gevonden. Niet alleen in bloed, maar ook in urine en andere lichaamsvochten. Zelfs oceaanwater blijkt boordevol celblaasjes van bacteriën te zitten. Nieuwland: 'Let je alleen op de celblaasjes, dan zie je nauwelijks verschil tussen urine en oceaanwater.'

**'Voor zover we nu weten, bemoeien die blaasjes zich met twee belangrijke biologische processen: stolling en infecties'**

Langzaam maar zeker schuiven de celblaasjes op naar het centrum van de wetenschappelijke belangstelling. Want waarom snoeren cellen dergelijke blaasjes eigenlijk af? Hebben ze misschien een bepaalde functie? 'Een paar jaar geleden hebben we aangetoond dat celblaasjes in speeksel de stolling bevorderen', zegt Nieuwland. 'Daarom stoppen mensen waarschijnlijk onbewust hun bloedende vinger in de mond. Bloed met speeksel vormt een soort tweecomponentenlijm, waarmee wondjes sneller worden gedicht. Voor zover we nu weten, bemoeien die blaasjes zich met twee belangrijke biologische processen: stolling en infecties.'

Het onderzoek naar celblaasjes is hot en booming. 'Maar we kampen nog wel met een belangrijk probleem', zegt hoogleraar Biomedische Fysica Ton van Leeuwen. 'Die celblaasjes zijn heel erg klein; ergens tussen de 30 tot 1000 keer een miljoenste millimeter. Dat zijn afmetingen waardoor we ze met bestaande technieken niet snel en op grote schaal uit vloeistoffen kunnen vissen of in beeld kunnen brengen. Het meest

geschikte apparaat – de flowcytometer – krijgt nog wel vat op de allergrootste blaasjes, maar de bulk is veel kleiner en ontsnapt aan detectie.'

Met metrologie-instituut VSL in Delft en andere kennisinstellingen, inclusief een grote producent van flowcytometers, wordt hard gewerkt aan verbetering van de opsporingsmethoden. Standardisatie, betrouwbaarheid en snelle karakterisering van grote hoeveelheden celblaasjes zijn essentieel om het onderzoek een solide fundament en stevige boost te geven. Ook hier geldt: meten is weten. 'Maar het is niet zo dat we werkloos toekijken tot die technieken klaar zijn', zegt Van Leeuwen. 'Parallel aan de verbetering van detectietechnieken werken we ook aan inhoudelijk, en waar mogelijk klinisch toepasbaar onderzoek.'

Een mooi voorbeeld daarvan is trombose-research bij kankerpatiënten. Nieuwland: 'Veneuze trombose is een van de belangrijkste doodsoorzaken bij sommige groepen kankerpatiënten. De vraag is welke patiënten daar last van krijgen. Het AMC probeert met enkele andere ziekenhuizen te voorspellen – onder andere met behulp van die celblaasjes – wie het grootste risico lopen op trombose. Kankercellen maken namelijk ook celblaasjes die bloedstolling, en dus trombose, bevorderen.'

'Bij pancreaspatiënten krijgt ongeveer de helft last van een bloedprop. Dus kijken we nu met een test bij wie de stollingsneiging het grootst is. Vervolgens houden we in de gaten of deze patiënten ook degenen zijn die daadwerkelijk trombose krijgen. Is dat zo, dan kunnen op basis van die test de juiste patiënten preventief op antistolling worden gezet.'

### Communiceren op afstand

Onderzoeker Frank Coumans van de afdeling Biomedical Engineering & Physics, is vooral in de communicatie van de celblaasjes geïnteresseerd. Eerder dit jaar kreeg hij daarvoor een Veni-subsidie toegekend. 'We zoeken antwoord op een aantal fundamentele vragen, zoals hoeveel blaasje er bijvoorbeeld in bloed zitten, welke grootte ze hebben, van welke cellen ze afkomstig zijn en wat er zoal in zit. We weten dat de blaasjes vaak worden gemaakt door cellen die gestrest zijn, die onder druk staan. En dat ze die blaasjes selectief vullen met stoffen die ze kwijt willen, alsof ze een vuilniscontainer aan de weg zetten. Misschien gebruiken ze de celblaas-



Illustratie van een opengewerkte menselijke cel. Aan weerszijden, ter hoogte van het midden, zijn kleine rondjes zichtbaar met een dikke groene of witte rand. Dat zijn door de cel zelf gemaakte vesicles die klaar zijn om te worden afgescheiden.

Foto: Carol & Mike Warner/Visuals Unlimited/Corbis

jes ook voor gerichte communicatie, maar dat weten we nog niet goed.'

Maar of het nu vuilnis of een bericht is, in beide gevallen communiceren de blaasjes – via bloed of andere lichaamsvloeistoffen – op afstand met weefsels en cellen. Coumans: 'Dat doen ze met receptoren en andere stoffen op de wand van de blaasjes, maar ze kunnen hun inhoud – die eiwitten en fragmenten genetisch materiaal kan bevatten – ook lozen in andere cellen waarmee ze samensmelten. Het maakt celblaasjes in één klap tot een fascinerend nieuw onderzoeksveld.'

De vergelijking met de 'normaalkaartjes' bij een bloedtest duikt op. Coumans: 'Een arts die je bloed laat onderzoeken, ziet meteen of een van de onderdelen buiten de normaalwaarde valt. Die afwijking geeft meteen aan in welke richting je de aandoening moet zoeken. Zoiets is op termijn ook voorstelbaar met celblaasjes. Afwijkingen van het normale profiel aan celblaasjes kunnen dan wijzen op een immuunstoornis, een infectie of een beginnende tumor. Lange tijd werden celblaasjes genegeerd, maar de laatste jaren zijn ze opgeschoven naar het centrum van de belangstelling. Steeds meer onderzoekers krijgen het idee dat deze blaasjes wel eens heel belangrijk kunnen gaan worden. *The Next Big Thing*.'

Verder inzoomen op deelverzamelingen kan nog meer specifieke informatie opleveren. Nieuwland: 'Vergelijk het met witte bloedcellen. Er zijn veel verschillende witte bloedcellen met allemaal andere functies. We denken dat iets dergelijks ook met de blaasjes het geval kan zijn. Dan is op basis van hun samenstelling bijvoorbeeld na te gaan van welke cellen ze afkomstig zijn en welke "boodschap" of functie ze bevatten. Of de cellen die hen buiten de deur hebben gezet gezond of ziek zijn. Als we de celblaasjes echt goed kunnen identificeren en isoleren, dan zijn ze waarschijnlijk ook geschikt voor dergelijke diagnostiek. De nieuwste

test voor Downsyndroom is in feite al gebaseerd op in celblaasjes verpakt genetisch materiaal van de foetus dat in het bloed van de moeder zweeft. Ook zwangerschapsvergiftiging zou wel eens te maken kunnen hebben met de (overdadige) aanwezigheid van celblaasjes van de foetus in het bloed van de moeder.'

### 'Er zijn proeven gedaan bij muizen met Alzheimer die celblaasjes met kleine stukjes RNA kregen ingespoten'

Als het lukt om de communicatie van celblaasjes te ontrafelen, kan die ook worden bijgestuurd. Dan zijn ze in principe te gebruiken voor de behandeling van aandoeningen en mogelijk als medicijnkoeriers. Nieuwland: 'Dat wordt nu al mondjesmaat geprobeerd. Er zijn proeven gedaan bij muizen met Alzheimer die celblaasjes met kleine stukjes RNA kregen ingespoten. Die blaasjes lijken de bloedhersenbarrière te passeren en met het RNA vervolgens enkele genen uit te schakelen die betrokken zijn bij de vorming van Alzheimer.'

Of neem het voorbeeld van patiënten met een tumor bij wie je witte bloedcellen afneemt en die in het laboratorium opkweekt tot cellen die de afweer aanzetten om de tumorcellen te vernietigen. Nieuwland: 'Uit dat kweekmateriaal haal je dan de celblaasjes om ze vervolgens terug te geven aan de patiënt. Daar worden nu studies mee gedaan. Met de nodige misen en maren, maar er zijn aanwijzingen dat het bij een aantal patiënten werkt. Net als bij Alzheimer nog heel prematuur allemaal. Het is een fascinerend onderzoeksveld, vol mooie vergezichten die we de komende jaren concreet moeten invullen.'