

**Stageverslag: Edwin L. Steel Laboratory
E.J.A. Steller
Juli 2007- Januari 2008**

Stage programma en samenvatting

Als onderdeel van mijn zesde, en laatste jaar, van de studie geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht is een wetenschappelijke stage verplicht. Na eerdere ervaringen met medisch wetenschappelijk onderzoek leek het mij een uitgelezen mogelijkheid ervaring op te doen in het buitenland. Via Professor dr. Borel Rinkes van de Heelkundige Oncologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht ben ik terecht gekomen bij het Edwin L. Steele Laboratory van Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital, in Boston. Dit laboratorium, geleid door professor dr. Jain, is gespecialiseerd in het onderzoek naar tumor biologie.



Aldaar heb ik onderzoek gedaan naar de rol van stromacellen bij de metastasering van tumoren. Tumoren zijn als kleine organen die zich niets van het omliggende weefsel aantrekken. Hierbij hoort het creëren van een eigen bloedvoorziening en het invaderen en uitzaaien naar andere weefsels of organen. Zoals elk orgaan hebben tumorcellen ook ondersteuning nodig van de extracellulaire matrix. Hierdoor bestaat een tumor niet alleen uit tumorcellen maar ook uit stromacellen die de extracellulaire matrix onderhouden en produceren. Waar de tumorcellen door mutaties zeer heterogeen zijn geworden zijn de stromacellen nog relatief homogeen. Verder verschillen de stromacellen in de tumor van de stromacellen buiten de tumor. Dit maakt dat deze cellen een potentiële kandidaat zijn voor specifieke, cel-gedirecteerde kankertherapie.

Om de rol van de stromacellen en dan met name de fibroblasten te onderzoeken heb ik deze carcinoom geassocieerde fibroblasten (CAF) geïsoleerd uit borstkanker weefsel. Om de puurheid van deze primaire cellijn vast te stellen heb ik verschillende celkleuringen uitgevoerd. Ten tweede heb ik naar de specifieke geactiveerde eigenschappen van de CAF gekeken ten opzichte van fibroblasten uit normaal, niet carcinogeen, weefsel. Dit heb ik gedaan aan de hand van een collageen contractie assay. Om de validiteit van deze CAF cellen nog verder te testen heb ik, in vivo, de primaire tumor groei bevorderende karakteristieken getest, dit alles zoals beschreven in bijgevoegd artikel.

Hiernaast hebben wij een metastase model in de muis ontwikkeld waarin wij de invloed van deze stromacellen op uitzaaiingen konden evalueren. Aan de hand van dit model en de geïsoleerde CAF cellen zijn wij begonnen met het

analyseren van de karakteristieken van de CAF cellen op uitzaaiing. De resultaten van deze onderzoeken zullen spoedig worden gepubliceerd.

Specifieke kennis opgedaan tijdens stage

De centrale rol van Boston in het medische en paramedische onderzoek, alsook het commerciële farmacologische onderzoek, heeft mij vele mogelijkheden gegeven om theoretische kennis op te doen. Zo heb ik een cursus gevolgd van een gedeeld programma van Harvard en MIT, genaamd: Tumor Pathophysiology and Transport Phenomena: A Systems Biology Approach. Harvard/MIT, HST. Fall 2007. De immense grote van Massachusetts General Hospital als onderzoeksinstituut maakt dat ik cursussen, hier gegeven, heb kunnen volgen: Current Techniques in Molecular Genetics 2007. 17th Annual summer course. Massachusetts General Hospital, Simches Research Center. Ook heb ik enkele congressen kunnen bezoeken waar dieper werd ingegaan op de actuele ontwikkelingen in het kankeronderzoek. De 9th Annual Boston Angiogenesis Meeting 2007, alsook de internationale Advances in Colon Cancer Research van de AACR heb ik bezocht.

Gezien het feit dat het Edwin L. Steele Laboratory zijn expertise gebied met name heeft liggen op het gebied van de angiogenese heb ik hierover de meeste theoretisch kennis opgedaan. Ook het principe van het "from bench to bed-side" onderzoek heb ik van dichtbij kunnen observeren.

Alle kennis die ik hier heb opgedaan is moeilijk in een rijtje of kort stuk samen te vatten. Wel denk ik dat ik een adequaat en gedegen kennis niveau heb bereikt van waarop ik op een kritische en onderbouwde manier van een klinische of basale vraag naar hypothese, naar protocol, naar experiment, naar conclusie en discussie kan werken.

Deze stageperiode is met name een voorbereidingsstage geweest met als doel een promotie in fundamenteel oncologisch onderzoek. De studie geneeskunde is summier aangaande de celbiologie, immunohistochemie, moleculaire biologie en andere algemene principes van het basale onderzoek. Met name laboratorium (praktisch) werk is onderbelicht. Aangezien basaal onderzoek een essentieel onderdeel is van innovatie en begrip van de oncologie, vormt het een fundament waarop de gehele behandeling van kanker op is gebaseerd. Alleen een algeheel begrip van de tumorleer kan leiden tot de eventuele genezing van kanker. Deze stage heeft mij zowel in praktisch als in theoretisch opzicht zeer gedegen voorbereid op een langere periode in het basale kankeronderzoek in Nederland. De praktische kennis opgedaan tijdens deze stage ben ik van plan te gebruiken in een promotietraject bij de oncologische heekunde. De kennis hier opgedaan zal mij helpen om mij geheel te kunnen concentreren op het doen van experimenten en het initiële leertraject zo kort mogelijk maken.

Geleerde technieken:

- Immunohistochemie: Paraffine en vriescoupe kleuringen en analyse / Fluorescentie kleuringen en analyse door middel van confocale microscopie.
- Moleculair biologie: Western Blot / ELISA / Proliferatie assay's / Celkweek / Transfectie van cellen / Opzetten van een primaire cellijn
- Dierproeven: Verschillende tumor modellen (humane en muistumoren).

Taal en Cultuur

Doordat ik al eerder een langere tijd in de Verenigde Staten heb gestudeerd, waren de taal en cultuur niet onbekend. Wel heb ik weer een heel nieuw deel van het land leren kennen. Boston is een echte studentenstad waar de gemiddelde leeftijd ongeveer 30 is. Ook is het een hele internationale stad, het Steele laboratorium had onderzoekers van over de hele wereld. Hierdoor heb ik ook veel geleerd van andere culturen.

Financiën en randvoorwaarden

Ondanks de relatief gunstige dollarkoers ten opzichte van Euro was ik mij ervan bewust dat Amerika een duur land is. Zeker in de grote steden zijn de woonkosten maar ook het dagelijks leven aanzienlijk meer dan in Nederland. Aangezien ik als student wist niet rond te kunnen komen van de studiefinanciering ben ik geruime tijd voor mijn stage begonnen met het aanschrijven van beurzen die mij financieel konden ondersteunen. Ik heb zeer veel geluk gehad dat het Michael van Vloten fonds enthousiast reageerden op mijn plannen en mij hierbij financieel wilden helpen. Deze randvoorwaarde heeft er voor gezorgd dat ik deze zeer leerzame en positieve ervaring heb kunnen meemaken.

Helaas was er niet alleen financiële steun nodig om voor 6 maanden naar de VS te vertrekken. Hiervoor had ik ook een Visa nodig. Het Edwin L. Steele laboratory heeft mij zeer geholpen met het aanvragen van een J-1 visum waarop buitenlandse studenten of onderzoekers langere tijd in de VS mogen werken. Verschillende miscommunicaties in de VS tussen instanties leidde ertoe dat ik een maand voor vertrek nog altijd geen visum in mijn bezit had. Gelukkig kwam men vanuit Boston met een oplossing en verbleef ik uiteindelijk op een verlengd toeristenvisum (B-1) 6 maanden op het Steele lab.

Verder heeft het internet mij geholpen met de voorbereidingen. Een kamer in het centrum van Cambridge, net over de rivier van Boston, heb ik snel kunnen vinden via een "marktplaats" -achtige website. Hier heb ik met 3 Amerikaanse graduate studenten van MIT gewoond. Groot voordeel was dat Boston en Cambridge gewend zijn aan fietsers, dit in tegenstelling tot de meeste andere grote Amerikaanse steden. Na de aanschaf van een fiets was het in de zomer dan ook maar 5 minuten reizen naar het laboratorium. Ook een vliegticket was snel geboekt en communicatie met mijn begeleiders in Boston was via e-mail snel en duidelijk.

Vrije tijd

Het werk in het lab maakte dat ik ook vaak tot 's avonds aanwezig was om voor mijn cellen te zorgen of analyses te doen. Daarnaast probeerde ik wel 2 tot 3 keer per week te sporten. Verder was er in het weekend ook tijd om uitstapjes naar de Boston Red Sox, Celtics of New England Patriots te maken. Het was zeer de moeite waard om de Amerikaanse cultuur via de sport te ervaren. Verder heb ik kunnen genieten van de Indian Summer van New England als alle bomen prachtige kleuren krijgen. Ook tripjes naar New York en Maine waren heerlijke momenten in mijn onderzoeksbestaan.

Dankwoord

Tot slot wil ik het Michael van Vloten fonds hartelijk danken voor de ondersteuning die het mij heeft gegeven voor het aanleggen van een gedegen fundament aangaande de chirurgische kankerleer. Deze ervaring zal ik nooit vergeten en neem ik mee als onderzoeker en clinicus mee in de Nederlands kliniek.