



Nieuwsbrief

Jaargang 7, Nr. 2

December 2011

Geachte patiënt(e), geachte donateur,

Voor u ligt de nieuwe nieuwsbrief van de Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek (SUWO) van de afdeling Urologie van het Erasmus MC te Rotterdam. Met deze nieuwsbrief willen wij u op de hoogte brengen en houden van de activiteiten van SUWO. Wij hopen dat deze informatie voor veel urologische patiënten een aanleiding zal zijn om eveneens donateur van SUWO te worden.

CLINICAL APPLICATION OF SPERM CHROMATIN STRUCTURE ASSESSMENT IN ANDROLOGY PATIENTS

*Proefschrift van Dr. Marij Dinkelman-Smit
afdeling Urologie*

Onvruchtbaarheid is een groeiend gezondheidsprobleem; ongeveer 1 op de 6 paren in Nederland krijgt te maken met vruchtbaarheidsproblemen. Mannelijke vruchtbaarheid wordt gemeten door middel van klassiek sperma-onderzoek waarbij zaadcelkwaliteit parameters als aantal, bewegelijkheid en vorm bepaald worden.

Ondanks gestandaardiseerde techniek en kwaliteitscontrole programma's kent sperma-onderzoek grote variatie; uitkomsten kunnen sterk verschillen wanneer eenzelfde monster een aantal keer gemeten wordt of wanneer een patiënt enkele malen een monster laat analyseren. Bovendien wordt bij een derde van de infertiele paren geen afwijkingen in sperma onderzoek gevonden. Ondanks uitgebreid andrologisch onderzoek (bestaand uit gespecialiseerde anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en echografie van de balzak) blijft de oorzaak van afwijkende zaadcelparameters onverklaard in ongeveer 30% van onvruchtbare mannen. Tot slot is de voorspellende waarde van zaadcel-parameters voor zwangerschap laag. Er is dus behoefte aan nieuwe, objectieve, robuuste markers voor mannelijke vruchtbaarheid.

Het is reeds bekend dat afwijkingen aan de organisatie van DNA en DNA-bindende eiwitten in zaadcellen, samen ook wel chromatine-structuur genoemd, zijn geassocieerd met mannelijke onvruchtbaarheid. Door middel van de Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA) kan de DNA fragmentatie index (DFI) in semen bepaald worden. Dit is een maat voor de kwaliteit van het semen: eerder onderzoek toonde al aan dat een DFI boven de 30% is geassocieerd met lagere spontane zwangerschapskansen.

Dit proefschrift evalueert de diagnostische en prognostische waarde van afwijkende chromatine structuur in zaadcellen in Andrologie-patiënten. Wij valideerden de assay en stelden vast dat de biologische variatie van DNA fragmentatie significant lager is dan in klassieke zaadcelparameters. De toegevoegde waarde van

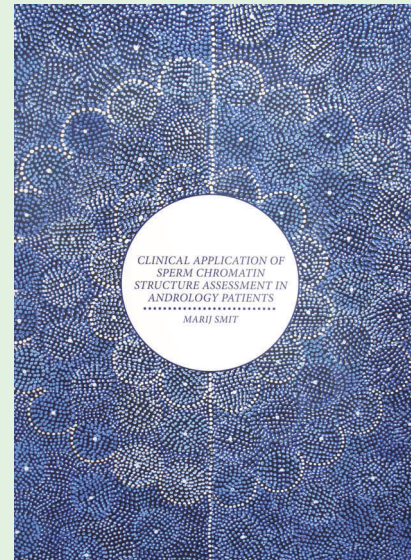
In dit nummer:

◆ *Promotie:
Marij Dinkelman-Smit*

◆ *Kruip in de huid
van.....*

◆ *Dankwoord*

afwijkende chromatine structuur in zaadcellen blijkt uit de lage correlatie met klassieke zaadcelparameters en het voorkomen van klinisch relevante DNA schade in 10% van de mannen met normaal klassiek sperma onderzoek die de Andrologie poli van het Erasmus MC bezoeken. Het tweede deel van het proefschrift beschrijft de invloed van vruchtbaarheid-gerelateerde interventies op de chromatine structuur. Wij concluderen dat de voedingstoestand van mannen, en met name de foliumzuurconcentratie in seminaal plasma, geassocieerd is met DNA stabiliteit in zaadcellen. Na correctie van een klinisch relevante varicocele (spatader op de balzak) neemt de DFI significant af, waarmee wij aantoonen dat deze ingreep in geselecteerde patiënten de chromatinestructuur in zaadcellen, en daarmee de vruchtbaarheid, kan herstellen. De beschreven associatie tussen lagere DFI na de operatie en zwangerschap onderschrijft het therapeutisch effect van de varicocelectomie in Andrologie patiënten. Bij patiënten die een hersteloperatie na sterilisatie ondergingen constateerden wij een hoge mate van DNA schade (hoge DFI) in zaadcellen, die evenwel spontane zwangerschap niet uitsluit. Afwijkende chromatinestructuur was niet voorspellend voor de uitkomst van Intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI). Wel constateerden wij dat de DFI (dus DNA schade) kan toenemen door bewerken van zaadcellen voor ICSI. Tot slot toonden wij aan dat DNA schade in zaadcellen van patiënten die behandeld zijn voor kanker afneemt ten opzichte van de mate van DNA schade voor de oncologische behandeling. Concluderend stellen wij dat de Sperm Chromatin Structure Assay een objectieve, goed reproduceerbare, gevalideerde parameter levert die aanvullende informatie geeft over zaadcelkwaliteit. Deze nieuwe vruchtbaarheidsparameter kan gebruikt worden om het effect van interventies op de vruchtbaarheid te evalueren.



Marij Dinkelman-Smit

“KRUIP IN DE HUID VAN.....”

Tijdens de Open Dag op 11-11-2011 werden we blij verrast met een grote opkomst van SUWO donateurs en P-mark participanten. Omdat de ruimte die we hadden gereserveerd wat te klein bleek voor het grote aantal geïnteresseerden, werd het oorspronkelijke programma wat aangepast waarbij de ene helft van de bezoekers konden luisteren naar een presentatie van onderzoeker Dik Kok over bacteriële blaasinfecties bij kinderen en waarbij de andere helft van de groep een rondleiding kreeg over het urologische laboratorium in het Josephine Nefkes Instituut. Na ongeveer 1 uur werden de rollen omgedraaid en kregen de luisteraars een rondleiding en werden de laboratoriumbezoekers door onderzoeker Wytske van Weerden geïnformeerd over het gebruik van de naakte muizen modellen in het prostaatkankeronderzoek van de afdeling. Een samenvatting van beide voordrachten volgt hieronder.

Bacteriën in de urinewegen - Dik Kok

Een belangrijke taak van de Kinderurologie in het Erasmus MC is het behandelen en proberen te voorkomen van urineweginfectie bij kinderen met een gestoorde functie van de urinewegen. Het belang hierbij is de bestrijding van de infectie zelf en de directe gevolgen daarvan, maar ook het voorkomen van nierschade op termijn. Bij individuele patiënten lukt het niet goed om vast te stellen welke kans de patiënt loopt om een nieuwe urineweginfectie te krijgen.

Ook is het effect van adviezen, die gegeven worden om de kans op een nieuwe infectie te verkleinen, in de praktijk lager dan in strikt gereguleerde onderzoeksomstandigheden. Met steun van de SUWO zijn we enkele jaren geleden begonnen met een onderzoek vanuit een nieuw uitgangspunt: er is bij iedereen een bacteriepopulatie in de urinewegen aanwezig. Dit kunnen kleine aantallen bacteriën zijn, maar wanneer er een mogelijke ziekteverwekker tussen zit en de bacteriën de kans krijgen om toe te nemen in aantal, dan kan er een infectie ontwikkelen. Zo'n kans wordt bijvoorbeeld geboden wanneer de blaas niet geheel gelegeerd wordt bij het plassen of catheteriseren. Het is daarom ook belangrijk dat patiënten een beter inzicht krijgen in de effecten van hun eigen handelen.

Momenteel kunnen we melden dat we inderdaad altijd bacteriepopulaties aantreffen in urine en dat binnen die populaties zich vaak ook mogelijke ziekteverwekkers bevinden.

Het komende jaar gaan we op basis van deze vondsten onder andere verder werken aan een Smart Phone applicatie, die aan behandelaars en patiënten inzichtelijk maakt, welk effect hun handelen (vochtinname, aantal keer plassen, uitvoering van de catheterisatie) heeft op de bacteriepopulatie in hun urinewegen en daarmee op hun kans om een nieuwe infectie te krijgen.

Kleurige kleren voor naakte modellen: visualisatie van menselijke prostaattumorcellen in de muis -

Wytske M. van Weerden

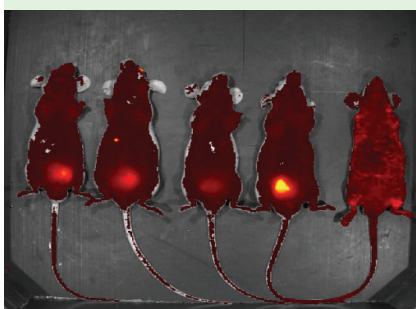
Kleurige kleren voor naakte modellen

visualisatie van menselijke prostaattumorcellen in de muis

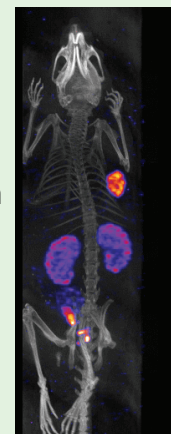


Met de aansprekende titel "de kleurige kleren van naakte modellen" werd de laatste stand van zaken op het gebied van het preklinische onderzoek naar het zichtbaar maken van prostaattumorcellen samengevat. Het onderzoek naar het verbeteren van de visualisatie ('zien'), en dus lokalisatie ('plaats'), van tumoren omvat 2 lijnen van onderzoek; enerzijds werken we aan de ontwikkeling van betere muismodellen die het klinische verloop van prostaatkanker, en vooral de verspreiding van tumorcellen naar bot, nog beter kunnen nabootsen door de tumorcellen een kleur te geven, anderzijds werken we aan het 'kleuren' van prostaattumor-specifieke stoffen die heel gericht binden aan prostaattumorcellen en die we vervolgens kunnen terugvinden omdat ze we het kleurtje (of radioactiviteit) kunnen detecteren.

In de presentatie werden groene en rode fluorescerende tumorcellen getoond die na inspuiten in een naakte muis kleurige tumoren zichtbaar maakten in verschillende organen van de muis. We hopen met dit model uitzaaiing van tumorcellen te kunnen nabootsen, onderzoeken en te beïnvloeden. Daarnaast werd getoond hoe na injectie van een klein eiwitje (bombesine) met daaraan gekoppeld een radioactief vlaggetje, een prostaattumor op de schouder van een muis zichtbaar werd door detectie van de radioactiviteit met behulp van een zgn SPECT scan. Dit is mogelijk omdat deze prostaattumor receptoren hebben die heel specifiek het bombesine kunnen binden. Nieuwe studies zijn al opgestart om dit principe toe te passen met prostaattumor-specifieke antilichamen die, per definitie, heel specifiek kunnen binden aan hun eigen receptor. Verbetering van de gevoeligheid en het onderscheidend vermogen (resolutie) van detective-apparatuur en visualisatie



van fluorescentie en radioactiviteit en door de ontwikkeling van verbeterde technieken om zowel cellen als kleine eiwitten te markeren zijn de mogelijkheden voor het preklinische onderzoek naar betere visualisatie van tumoren enorm toegenomen en hopen wij deze nieuwe technieken te kunnen omzetten naar relevante klinische toepassingen.



DANKWOORD

De Stichting Urologisch Wetenschappelijk Onderzoek heeft in 2011 dankzij uw ondersteuning wederom activiteiten kunnen uitvoeren. U werd daarover regelmatig geïnformeerd via de Nieuwsbrief en ook op de Donateurdag. Deze activiteiten zijn allemaal mogelijk door uw giften. Daarom de altijd aanhoudende vraag naar uw steun. Door middel van bijgaande acceptgiro kunt U, indien u dat wenst, een bedrag aan onze Stichting doneren. Wij weten ons verzekerd van een groot enthousiasme bij de donateurs van de SUWO over de ontwikkelingen in het onderzoek.

Het bestuur van de SUWO wenst al haar donateurs fijne feestdagen en een goed en gezond 2012 toe.



C
O
L
O
F
O
N

Redactie:

Nancy Verheij, *secretaresse SUWO*

Wytske van Weerden, *wetenschappelijk onderzoeker
sector Oncologie*

Adresgegevens:

SUWO
Afdeling Urologie, kamer Z 843
Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Tel : 010 – 703 53 72 (alleen op woensdag)
Fax: 010 – 703 39 68

E-mail: n.verheij@erasmusmc.nl
www.suwo.org

ING Bank: 369 76 90
ABN-AMRO: 42 60 03 039