

Een tumor in de lever wordt met behulp van elektroporatie behandeld. Hierbij prikken extreem korte elektrische pulsen piepkleine gaatjes in de membranen van kankercellen, waardoor die afsterven.

# CELLEN OP DE ELEKTRISCHE STOEL

HOE ELEKTROPORATIE DE WERELD GAAT VERANDEREN

Op het eerste gezicht hebben het doden van tumorcellen, het conserveren van vruchtensappen en het bereiden van een kipfiletje weinig met elkaar te maken. Maar al deze processen kun je verbeteren door gaten te schieten in celmembranen. Hoe? Met ultrakorte stroomstoten.

TEKST: ANJA JANSSEN

In de strijd tegen kanker wordt sinds kort een nieuw en krachtig wapen ingezet. Het heet irreversibele elektroporatie en prikt tumorcellen zodanig lek dat ze het loodje leggen. Micro-organismen zijn evenmin bestand tegen die behandeling. Interessant voor de conservering van voedsel, want smaakstoffen, vitaminen en eiwitten blijven juist wel intact. En gebruik je deze techniek om producten te verwarmen, dan blijkt elektroporatie een razendsnelle en energiezuinige kooktechniek te zijn. Maar hoe werkt het precies?

## Hoogspanning

Eén ding hebben alle toepassingen van elektroporatie gemeen: door een serie extreem korte elektrische pulsen met een hoge spanning ontstaan op nanoschaal poriën in celmembranen. Is de veldsterkte laag en de duur van de blootstelling kort, dan kunnen celmembranen die minuscule gaten weer dicht. Het elektrische veld maakt dus tijdelijke doorgangetjes, wat onder meer helpt om chemotherapeutische medicijnen kankercellen binnen te loodsen – of DNA, in het geval van genterapie. Met genoeg stroomstoten en een hoog spanningsveld verloopt het proces echter onomkeerbaar (of-

tewel irreversibel). Wat daarbij precies op moleculair niveau gebeurt, is nog niet volledig opgehelderd. Wel weten we dat de cel zijn poriën niet meer kan sluiten, waardoor hij sterft. Dat gebeurt niet zomaar; een complex samenspel van factoren bepaalt de dodelijkheid. Heel belangrijk is de pulserende hoogspanning. Voor het elektrocuteren van bacteriën is 15.000 tot 20.000 volt per centimeter nodig, terwijl kankercellen al bij 1500 volt de geest geven. Verder is het aantal pulsen een factor van betekenis, net als de duur van de puls. Meestal bedraagt die maar een paar microseconden en zijn tientallen stroomstootjes nodig. Daarnaast hebben ook de pulsform, de totale hoeveelheid energie, de geleidbaarheid van het weefsel en de temperatuur invloed.

## Nano-mes

Een paar naaldprikjes; meer kun je aan de buitenkant niet zien bij een kankerpatiënt die is behandeld door interventieradioloog Martijn Meijerink van het VU medisch centrum. De patiënt is daarvoor wel uren onder narcose geweest, terwijl Meijerink met behulp van de CT-scanner twee tot zes naalden via de huid rond de te

behandelen tumor plaatste. Tijdrovend precisiewerk, want de naalden moeten precies goed liggen. Arts-onderzoeker Hester Scheffer bedient het apparaat dat via de naalden de elektrische pulsen geeft en verzamelt alle data. Hoewel het apparaat de naam NanoKnife heeft, wordt er absoluut niet mee gesneden. Na negentig pulsen van 90 microseconden met een kracht van 3000 volt (1500 volt per centimeter tumorweefsel) is de behandeling klaar. De tumorcellen tussen de naalden zijn onomkeerbaar geëlektroporeerd en zullen daardoor afsterven.

Irreversibele elektroporatie is een goedgekeurde, veilige behandeling. Sinds september 2012 heeft Meijerink dan ook al meer dan 65 patiënten op de behandeltafel gehad, meestal in het kader van speciale klinische studies. Hij zegt daarover: "Binnen het VUmc doen we onderzoek naar irreversibele elektroporatie bij patiënten met uitzaaiingen in de lever als gevolg van darmkanker en met niet-uitgezaaide vormen van alveesklierkanker", zo vertelt hij.

Bij de eerste groep is genezing mogelijk, bij de tweede groep levensverlenging en verhoging van de kwaliteit van leven. Tot nu toe hebben zich maar weinig complicaties ►

voorgedaan en lijkt de methode in de meeste gevallen effectief. Inmiddels kunnen ook in het Academisch Medisch Centrum en het Leids Universitair Medisch Centrum kankerpatiënten terecht voor elektroporatie.

“Maar het is een vrij nieuwe techniek”, zegt Scheffer. “Om te bewijzen dat hij echt werkt, hebben we veel meer data nodig.” Meijerink vult aan: “De techniek is zo expe-

## Een sukadelapje is in 3 minuten lekker sappig

rimenteel dat we alleen maar patiënten mogen helpen met tumoren die je op geen enkele andere manier kunt behandelen.” De komende jaren moet nieuw onderzoek de nog openstaande vragen beantwoorden. Bijvoorbeeld over de beste instellingen per tumorsoort en over de invloed van de temperatuur. In tegenstelling tot andere technieken werkt elektroporatie namelijk niet met verhitting. Dat maakt het mogelijk om de naalden in de buurt te plaatsen van kwetsbare weefsels, zoals bloedvaten, zenuwen en galwegen. Maar in de praktijk blijkt er als neveneffect toch een bepaalde hoeveelheid warmte te ontstaan. De onderzoekers willen onder meer te weten komen om hoeveel warmte het precies gaat en

of die schadelijk is voor het weefsel – of dat hij misschien juist nuttig kan zijn voor de effectiviteit.

### Nu nog langer vers

Heel anders dan het precisiewerk met de NanoKnife verloopt de productie bij de firma Hoogesteger in Zwanenburg. Sinds 2012 komen hier flessen vol verse vruchtensappen van de lopende band die met pulserende elektrische velden langer houdbaar zijn gemaakt. Per uur stromen er duizenden liters door het elektrische veld in de kleine behandelkamers. De aanwezige bacteriën en gisten krijgen daar met een spanning van zo'n 15.000 tot 20.000 volt de genadeklap.

Het grote verschil met de gangbare hittepasteurisatie, die bij 70 tot 80 graden Celsius plaatsvindt, is dat de verse smaak, de frisse kleur en de vitamines goed behouden blijven. Bij dit procedé komt de temperatuur namelijk niet boven de 50 graden uit. Dankzij deze manier van conserveren zijn de verse sappen van Hoogesteger nu 21 dagen houdbaar, waardoor ze ook in buitenlandse winkels kunnen worden verkocht.

“Omdat het een nieuwe techniek is, moet je eerst heel precies weten wat het effect ervan is op de kwaliteit, de houdbaarheid en de veiligheid van een voedingsmiddel”, vertelt wetenschapper Ariette Matser van Wageningen UR Food & Biobased Research. Samen met

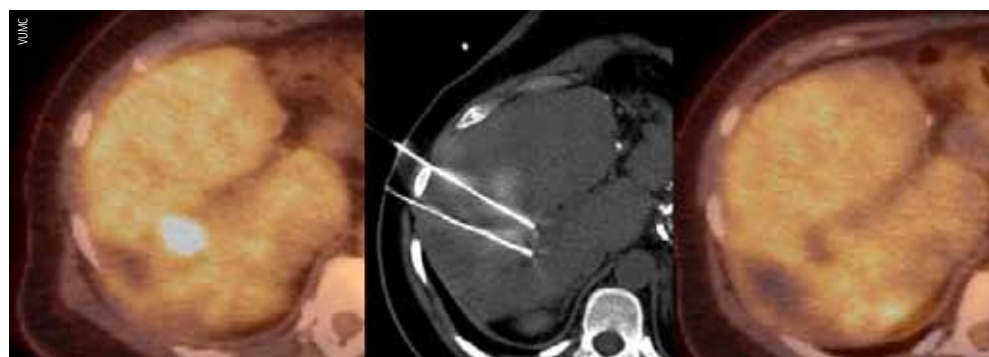
een groot aantal Europese onderzoekers werkte zij aan een dossier om zowel veiligheid als houdbaarheid aan te tonen. “We hebben het effect onderzocht van verschillende procescondities op micro-organismen die relevant zijn voor vruchtensappen. Nu weten we precies welke veldsterkte, pulslenkte, pulsform en temperatuur je moet hebben om bederforganismen als gisten en een ziekteverwekker als salmonella uit te schakelen.”

Dat opent de weg naar meer van dit soort vers smakende, vitaminerijke maar wel veilige en houdbare sapsjes. En ook andere voedings-toepassingen liggen in het verschiet, want als je plantaardige en dierlijke cellen elektrisch lek prikt, maak je allerlei verwerkingsprocessen beter, makkelijker en energiezuiniger. Voorbeelden? Het drogen van paprika's, het zouten van vlees, het pellen van tomaten of het snijden van aardappels.

### Elektrisch koken 2.0

Maar er is nóg een terrein waarop elektroporatie bruikbaar kan zijn: het garen van voedsel. Govert van Oord van IXL Netherlands kreeg dat idee in 2010 en inmiddels heeft het geleid tot een revolutionaire manier van elektrisch koken met een nieuw keukenapparaat: de Nutri-Pulse e-Cooker. “De werking ervan berust op twee basisprincipes”, zegt mede-ontwikkelaar Hans Roelofs. “Met gepulserde hoogspanning openen we

De Nutri-Pulse e-Cooker gebruikt elektroporatie om eten sneller en bij lagere temperaturen gaar te maken. Dit is de 3-in-1-versie van het apparaat, waarin je bijvoorbeeld aardappels, groenten en vlees tegelijkertijd kunt klaarmaken.



De behandeling van een lever tumor ten gevolge van darmkanker. Links: PET/CT-scan van voor de behandeling, waarop de tumor goed is te zien. Midden: CT-scan tijdens de behandeling, waarbij twee elektroden aan de rand van de tumor zijn geplaatst. Rechts: Een PET/CT-scan zes maanden na de behandeling. De tumor is niet meer zichtbaar.

de celmembranen van vlees, vis of groente, waardoor het voedsel heel snel kauwbaar wordt. En door de aangelegde spanning en de weerstand van het product ontstaan stroompjes die warmte leveren. Dat opwarmen gebeurt overal in het product in gelijke mate, wat uniek is bij koken. Bovendien kunnen we het proces van celmembranen openen en opwarmen heel nauwkeurig sturen.” Van Oords idee blijkt een gouden vondst, want voedsel wordt zo goed eetbaar bij veel lagere temperaturen (55 tot 95 graden Celsius) en in veel kortere tijd dan bij gewoon koken en bakken. In 1 minuut is een kipfiletje van 120 gram gaar, mals én op een veilige temperatuur. Een sukadelapje, dat je normaal gesproken uren moet stoven, is nu al in 3 minuten lekker sappig en warm. De nieuwe bereidingswijze kost bovendien aanzienlijk minder energie. In hun eigen lab deden Van Oord en Roelofs met de hulp van chef-

## EEN BOOST VOOR HET IMMUNUSYSTEEM

Met elektroporatie kunnen kankercellen worden gedood. Maar deze nieuwe technologie heeft mogelijk nog een ander levensreddend effect. Ons immuunsysteem kan namelijk worden geprikkeld om tumorcellen aan te pakken. Het idee hierachter is dat de door elektroporatie om zeep geholpen kankercellen in 'nette' stukjes uit elkaar vallen. “Deze dode cellen worden door speciale cellen opgegeten en meegenomen naar de lymfeklieren”, legt arts-onderzoeker Hester Scheffer uit. “Daar worden ze gepresenteerd aan afweercellen. Zo kan vervolgens een grote immuunreactie op gang komen, gericht tegen alle cellen die dezelfde stukjes bevatten als de dode tumorcellen. Het afweersysteem zou hierbij ook circulerende kankercellen kunnen opruimen, die anders misschien uitzaaiingen worden.” Bloedonderzoek bij behandelde patiënten met alveolairkanker (zie foto) zal dit jaar uitwijzen of deze hypothese klopt.



koks en onderzoekers van Wageningen UR tests om voor verschillende voedingsmiddelen tot de beste set procesvariabelen te komen. Daaruit bleek dat er met de ideale instellingen bij vlees en vis nauwelijks vocht verloren gaat, wat voor veel malsheid zorgt. Het verfijnen van het apparaat kostte de nodige hoofdbrekers. Inmiddels bestaat er een 3-in-1-pan waarin je tegelijkertijd bijvoorbeeld aardappels, groente en vlees kunt klaarmaken. Na een laatste serie tests bij chef-koks hoopt IXL met een koker te komen die op de markt kan worden gebracht. Als thuis kok hoeft je dan alleen nog maar aan te geven wat je wilt klaarmaken; het apparaat doet de

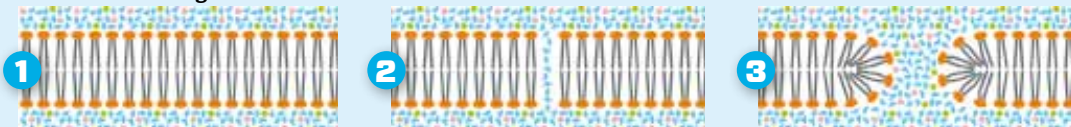
rest. Wie weet is dat over tien jaar de gewoonste zaak van de wereld.

### Verder speuren

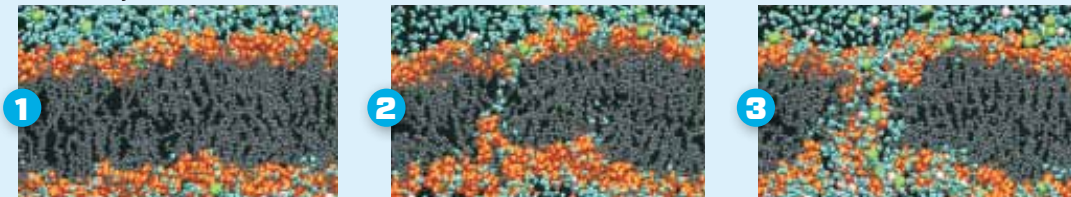
De honderden onderzoekers die aan elektroporatie werken, speuren intussen verder naar verbeteringen in het elektrisch gaten prikken, en naar nieuwe toepassingen. Naar het openen van al-gencellen bijvoorbeeld, zodat je er waardevolle eiwitten, vetten en koolhydraten uit kunt halen. Of naar het verbeteren van afvalwaterzuivering. Hoe dat onze wereld gaat veranderen, zal de toekomst uitwijzen. Maar voor een belangrijke groep kankerpatiënten is de techniek nu al van levensbelang. ◀

## ELEKTROPORATIE IN DRIE STAPPEN

Schematische weergave



Simulatie op atoomniveau



1 Hier is het celmembraan nog intact. Het elektrische veld wordt aangezet. 2 0,15 miljardste van een seconde later heeft een elektrische puls een gaatje gemaakt in het membraan. Water vormt een 'draadje' door het

gaatje. 3 0,5 miljardste van een seconde na het aanzetten van het veld hebben vetmoleculen in het membraan hun kopjes naar het waterdraadje gericht, waardoor de opening is gestabiliseerd.

TAGEI KOTNIK/PHYSICS OF LIFE REVIEWS, ELSEVIER

Ga voor filmpjes over elektroporatie naar [www.kijkmagazine.nl/artikel/elektroporatie](http://www.kijkmagazine.nl/artikel/elektroporatie)

Anja Janssen is levensmiddelentechnoloog. Voor dit artikel sprak ze met interventieradioloog dr. Martijn Meijerink en arts-onderzoeker drs. Hester Scheffer (VU mc), senior scientist dr. ir. Ariette Matser (Wageningen UR Food & Biobased Research) en innovatiedirecteur Hans Roelofs en directeur-eigenaar Govert van Oord van IXL Netherlands. Daarnaast raadpleegde ze onder andere de volgende literatuur:

- Samo Mahnič-Kalamiza e.a.: *Electroporation in food processing and biorefinery* | Journal of Membrane Biology (oktober 2014)
- Hester Scheffer e.a.: *Irreversibele elektroporatie*. Een nieuwe vorm van beeldgestuurde tumorablatie | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde (februari 2014)
- Martin Yarmush e.a.: *Electroporation-based technologies for medicine. Principles, applications and challenges* | Annual Review of Biomedical Engineering (augustus 2013)