

Op pad

S. Heskamp



Samenvatting van de rede uitgesproken door prof. dr. Sandra Heskamp bij het aanvaarden van het ambt van hoogleraar "Nucleaire Beeldvorming en Therapie Immuno-oncologie" aan de Radboud Universiteit Nijmegen op donderdag 17 november 2022.

Op donderdag 17 november 2023 heb ik mijn inaugurele rede uitgesproken "Op pad". Tijdens deze rede heb ik de toehoorders letterlijk meegenomen op reis. We zijn gestart bij de basis, wat is radioactieve straling? Om vervolgens de toepassingen van radioactiviteit in het medische vakgebied toe te lichten, en uiteindelijk mijn wetenschappelijke plannen uiteen te zetten.

Radioactiviteit

Als ik over nucleaire geneeskunde praat, is vaak de eerste vraag, radioactiviteit is dat niet gevaarlijk? We kennen allemaal de voorbeelden uit het nieuws wanneer het mis gaat, bijvoorbeeld een kernramp of een vergiftiging met polonium-210. Maar radioactiviteit is van nature altijd in lage hoeveelheden aanwezig in onze omgeving. De twee belangrijkste bronnen zijn kosmische straling en bodemstraling. Deze hoeveelheid straling is dusdanig laag dat het geen directe gevolgen heeft voor onze gezondheid. In mijn onderzoek naar kanker maak ik geen gebruik van natuurlijke straling, maar van straling (radioisotopen) opgewekt in kernreactoren of deeltjesversnellers.

Radionuclide beeldvorming

Voor toepassingen binnen de nucleaire geneeskunde worden radioisotopen gekoppeld aan een tracer, welke gezamenlijk de radiotracer vormen. Deze radiotracer is in staat om heel specifiek aan kankercellen te binden, en niet aan normale cellen. Na toediening via de bloedbaan gaat de radiotracer *op pad* door het lichaam en zal zich ophopen in de tumor, en niet in gezonde organen. Met behulp van beeldvorming kunnen we een driedimensionale afbeelding maken van het lichaam waarin we de verdeling van de radioactiviteit zien. Op deze manier kunnen we locatie van de tumor bepalen en afhankelijk van het type radiotracer, bepaalde kenmerken

van deze tumor meten. Bijvoorbeeld het glucose metabolisme, maar ook meer specifieke eigenschappen zoals de aanwezigheid van bepaalde afweercellen of stoffen die de werking van het immuunsysteem remmen. Deze informatie kunnen we gebruiken voor een betere diagnose en om een goed geïnformeerde keuze te maken welke behandeling de grootste kans van slagen heeft voor een patiënt met kanker. In mijn onderzoek richt ik mij met name op de ontwikkeling van nieuwe radiotracers die het afweersysteem in tumoren in beeld kunnen brengen met als doel:

1. Individuele patiënten: betere voorspelling of vroege monitoring van de respons op therapie
2. Geneesmiddelen onderzoek: nauwkeurige monitoring van de verdeling van nieuwe geneesmiddelen in het lichaam, zowel in tumoren als in normale weefsels
3. Fundamenteel onderzoek: beter begrip van de werking van immunotherapie en combinatie behandelingen

Radionuclide therapie

Naast beeldvorming kunnen radiotracers ook gebruikt worden voor de behandeling van kanker door middel van radionuclide therapie. Hier wordt met name gebruik gemaakt van radioisotopen die alfa- of betastraling uitzenden. Dit type straling kan lokaal ernstige schade toebrengen aan het DNA van de kankercellen, waardoor deze uiteindelijk dood gaan. Naast deze lokale effecten kunnen ook systemische effecten optreden, zoals de activatie van een afweerrespons gericht tegen kankercellen. Helaas zijn zowel de directe effecten als de immunologische effecten van radionuclide therapie in veel patiënten onvoldoende om langdurige responses teweeg te brengen. Een manier om uitkomst van de behandeling te verbeteren is het

inzetten van combinatie therapieën, zoals radionuclidetherapie plus immunotherapie. Ons onderzoek in muismodellen laat zien dat deze combinatie behandeling tot langdurige anti-tumor responses kan leiden. Bovendien wordt de afweerreactie tegen kankercellen in het immunologisch geheugen van muizen opgeslagen. Deze preliminaire data in één enkel diermodel is veelbelovend. Maar tegelijkertijd is het belangrijk om ons te realiseren dat we kritisch moeten kijken naar de vertaalbaarheid van deze resultaten naar patiënten. We weten namelijk niet waarom deze specifieke tumor in deze muis zo uitzonderlijk goed reageert. Heeft dit te maken met het type radionuclide (alfa- versus betastraling, dose-rate), de tumor-geabsorbeerde dosis (dosimetrie) of met intrinsieke eigenschappen van de tumor zelf (immunogeniciteit, zuurstofgehalte, delingssnelheid)? De komende jaren zal mijn onderzoek zich dus richten op:

1. Fundamenteel onderzoek naar het werkingsmechanisme van radionuclide therapie, waarbij dosimetrie, radiobiologie en immunologie een centrale rol spelen
2. Kennis uit fundamenteel onderzoek als input gebruiken voor nieuwe klinische studies naar de effectiviteit en veiligheid van radionuclide therapie in combinatie met immunotherapie

De wetenschap van de toekomst

Ondanks de eerste veelbelovende resultaten van radionuclide beeldvorming en therapie in de klinische praktijk, is er een groot gebrek aan fundamentele kennis over onze therapieën. Om deze kennishiaten te dichten is toekomstig fundamenteel onderzoek essentieel, waarbij we moeten samenwerken met experts buiten ons vakgebied, zoals

immunologen, radiotherapeuten, medisch oncologen, chemici, fysici, etc. Ons vakgebied biedt unieke kansen om de verdeling van de therapie kwantitatief in beeld te brengen (dosimetrie) en te correleren aan biologische uitkomstmaten en de uitkomst voor de patiënt. Maar daarbij moeten we wel alle perspectieven meenemen. Wat is belangrijk voor de patiënt? Hoe werken we samen met het bedrijfsleven om ervoor te zorgen dat onze ontwikkelingen daadwerkelijk op grote schaal in de gezondheidszorg toegepast kunnen worden terwijl het tegelijkertijd betaalbaar blijft voor iedereen? En hoe enthousiasmeren we de jonge generatie onderzoekers en artsen en behouden we hen voor ons vakgebied? Dit vraagt om een multidisciplinaire aanpak waarin wij nucleair geneeskundige experts ook af en toe *van ons eigen pad af moeten stappen*, de samenwerking moeten zoeken met disciplines om ons heen, om uiteindelijk beter te begrijpen wat er nodig is om de volgende stap te zetten naar een betere behandeling voor de patiënt.

sandra.heskamp@radboudumc.nl ♦