

Het ontketenen van het succes van FAP gerichte radionuclidetherapie bij pancreascarcinoom

Interview met Dr. Sanne van Lith, Radboudumc, Nijmegen



Dr. Sanne van Lith (Arnhem, 1988) heeft Biomedische Wetenschappen gestudeerd aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Vervolgens heeft zij haar promotieonderzoek gedaan naar nanobody-gebaseerde conjugaten voor toepassing in tumor-gerichte fotodynamische therapie op de afdeling Pathologie van het Radboudumc. Daarna is zij begonnen als post-doc onderzoeker op de afdeling Medische Beeldvorming van het Radboudumc, waar zij in 2022 gestart is aan een tenure track met het onderwerp radionuclidetherapie van targeted therapieën in oncologie. Recent heeft ze een Veni beurs van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) gekregen, om het succes van FAP gerichte radionuclidetherapie bij pancreascarcinoom een boost te geven.

FAP is momenteel een hot topic binnen de nucleaire geneeskunde en onze lezers zijn ongetwijfeld nieuwsgierig zijn naar jouw plannen op dit gebied. Wat ga je doen en wat maakt jouw project uniek?

Momenteel zijn er verschillende small molecule FAP radiotracers beschikbaar die veelbelovende resultaten laten zien op het gebied van beeldvorming. Een belangrijke beperking van deze radiotracers voor toepassing in radionuclide therapie is echter dat ze relatief kort in tumoren blijven, waardoor de toegediende stralingsdosis beperkt is. Daarom werk ik samen met het bedrijf ImaginAb aan de ontwikkeling van een minibody voor FAP gerichte radionuclide therapie. Dit minibody is ongeveer honderd keer groter dan de huidige small molecule tracers en circuleert daardoor langer in de bloedbaan. In een orthotoop muismodel voor pancreascarcinoom hebben wij gezien dat het minibody tot minstens 72 uur in de tumor blijft. Dit leidt tot een veel hogere stralingsdosis in de tumor en mogelijk een beter therapeutisch effect. Binnen het Veni project ga ik dit minibody, gelabeld met vier verschillende therapeutische nucliden, testen in het orthotope tumormodel. Ik ga uitgebreid onderzoeken wat de effecten van deze tracers zijn, omdat ik ervan overtuigd ben dat wanneer we, door beter inzicht te krijgen in de werking ervan, betere therapeutische strategieën voor patiënten kunnen ontwikkelen.

Kun je iets meer vertellen over het muismodel dat je gebruikt en waarom dit zo belangrijk is voor FAP onderzoek?

In samenwerking met de groep van prof. Jens Siveke en dr. Marija Trajkovic-Arsic in University Hospital Essen hebben wij een orthotoop model voor pancreaskanker ontwikkeld. In dit model injecteren we slechts 5000 tumorcellen direct in de pancreas, waarna zich in enkele weken solide tumoren ontwikkelen met een zeer dicht tumorstroma. Een belangrijke eigenschap van dit model is de hoge expressie van FAP op de geactiveerde fibroblasten in het stroma. Dit maakt het een relevant model om de biologische effecten van FAP gerichte radionuclidetherapie te onderzoeken, omdat het nauwkeuriger de situatie in menselijke tumoren nabootst dan modellen met FAP overexpressie op de tumorcellen zelf, die tot nu toe vaak worden gebruikt.

Dit project richt zich op pancreaskanker, maar is de opgedane kennis ook te vertalen naar andere ziektebeelden? En wat zouden we daar in de toekomst dan mee kunnen?

FAP expressie is niet beperkt tot pancreaskanker; het komt in het overgrote deel van epitheliale tumoren voor op geactiveerde fibroblasten. Voorbeelden hiervan zijn hoofd-halskanker, borstkanker, slokdarmkanker en darmkanker. Daarnaast wordt FAP in hoge mate tot expressie gebracht op de tumorcellen van verschillende

subtypes van sarcoom. FAP tracers worden daarom ook uitgebreid getest in de beeldvorming van deze tumortypes, en de resultaten zijn veelbelovend. Zodra wij een geschikte therapeutische tracer hebben ontwikkeld, kan deze mogelijk worden ingezet voor de behandeling van al deze tumortypes.

Welke radioisotopen heb je geselecteerd voor het onderzoek en waarom?

Binnen dit project ga ik vier verschillende therapeutische radioisotopen gebruiken: bèta-emitter lutetium-177, de bèta- en auger-emitter terbium-161 en de alfa-emitters actinium-225 en lood-212. Deze radioisotopen hebben elk unieke fysische eigenschappen zoals halfwaardetijd, en zenden deeltjes uit met verschillende linear energy transfer en dracht in weefsel. Deze eigenschappen kunnen leiden tot verschillende biologische effecten, en ik wil in dit project onderzoeken wat deze effecten zijn. Een langere dracht kan bijvoorbeeld voordelig zijn omdat hiermee niet alleen de geactiveerde fibroblasten, maar ook de tumorcellen kunnen worden vernietigd. Anderzijds zijn geactiveerde fibroblasten vaak resistent tegen bijvoorbeeld uitwendige bestraling. In dat geval zouden hoogenergetische alfadeeltjes met kortere dracht effectiever kunnen zijn. Daarnaast zou er een verschil in immunomodulatie kunnen zijn tussen de verschillende isotopen. Dit zijn enkele van de vragen die ik in dit project hoop te beantwoorden. De informatie die uit deze studie voortkomt, kan ook waardevol zijn voor de ontwikkeling van andere tracers voor radionuclidetherapie.

Wat is jouw grootste uitdaging in dit project?

In dit preklinische project, waarin we vier verschillende radionucliden

vergelijken, vormt de planning van de experimenten waarschijnlijk een uitdaging. We zijn afhankelijk van de levering van diverse radionucliden en de groei van tumoren in muizen, wat allemaal op het juiste moment moet samenvallen voor een succesvol experiment. Dit vereist nauwkeurige voorbereiding en samenwerking van veel onderzoekers binnen onze afdeling, evenals flexibiliteit wanneer nodig. Gelukkig hebben we inmiddels ervaring opgedaan en zijn we goed ingespeeld op deze uitdagingen. Naast de organisatorische aspecten, is het opzetten van een volledig nieuwe techniek voor de analyse van onze experimenten, zoals spatial sequencing, en het correct interpreteren van de verkregen data een weliswaar uitdagende maar ook zeer interessante taak. Het is cruciaal om de juiste mensen met de juiste expertise, zoals bioinformatici, bij ons project te betrekken. Ik ben ervan overtuigd dat deze data zeer waardevolle informatie zal opleveren.

Een Veni subsidie is een belangrijke mijlpaal in de carrière van een jonge wetenschappelijke onderzoeker. Wat betekent dit voor jou?

Tot nu toe heb ik als post-doc voornamelijk gewerkt aan projecten waarbij ik co-aanvrager was, of waarin ik betrokken was vanwege mijn expertise in fotodynamische therapie. Daarnaast heb ik een aantal kleine subsidies verworven, waarmee ik stappen heb gezet op het gebied van FAP gerichte therapieën bij pancreaskanker. Ik heb het muismodel opgezet en verschillende tracers in deze modellen getest. De data met het minibody zijn zo veelbelovend dat ik enthousiast was om dit verder te onderzoeken in een nieuw project. Dit toegekende Veni-project betekent dat ik hier daadwerkelijk vooruitgang

in kan boeken; het voelt als het begin van mijn eigen onderzoekslijn en de uitvoering van mijn eigen ideeën. Na zo'n lange periode van voorbereidend werk en de nauwkeurige voorbereiding van deze aanvraag en onderzoeksplannen, ben ik er helemaal klaar voor!

Als we vijf jaar vooruitgaan in de tijd, en je kijkt terug, wat hoop je dan bereikt te hebben met deze Veni? Waar zou je het meest trots op zijn?

Ik hoop dat we over vijf jaar veel meer inzicht hebben in het werkingsmechanisme van FAP gerichte radionuclidetherapie, niet alleen voor dit minibody maar ook voor andere FAP gerichte tracers. Mijn doel is om aan het einde van het Veni-project deze inzichten te vertalen naar de meest effectieve behandelstrategie, waarbij we een weloverwogen keuze maken voor een specifiek nuclide of een bepaalde combinatietherapie. Hopelijk leiden deze bevindingen tot vervolgprouwen waarin we deze strategieën kunnen testen, zodat we na vijf jaar de eerste stappen richting klinische toepassing kunnen zetten. Ik zou trots zijn als de kennis uit dit project op de lange termijn daadwerkelijk resulteert in klinische toepassingen die patiënten helpen. ♦