

Oratie Prof. dr. D.J. Vugts

3 april 2025

Zicht op medicijnen

Mevrouw de rector, collega's, familie en vrienden,

We vinden het allemaal heel normaal dat we kunnen zien. Bij voorkeur zo scherp mogelijk – ik draag bijvoorbeeld een bril, omdat ik zonder die bril wel contouren zie, maar belangrijke details mis. Dit model-oog is van mijn zus die het cadeau kreeg van onze ouders toen ze afstudeerde als optometrist. Voor haar is goed kunnen zien de normaalste zaak van de wereld. Voor mij als chemicus is het vanzelfsprekend dat we weten hoe moleculen en medicijnen er uit zien. Maar waarom is dan niet vanzelfsprekend dat we kunnen zien hoe medicijnen zich in het menselijk lichaam verplaatsen en waar ze ophopen? Het antwoord ligt in een simpele waarheid: je gaat het pas zien als je het labelt.

Met deze rede aanvaard ik de leerstoel: PET radiochemie, in het bijzonder van geneesmiddelen. Voor het afbeelden van geneesmiddelen gebruik ik PET, wat staat voor positron emissie tomografie. Thuis hebben we al vaak grapjes gemaakt over hoe studenten op tentamens de afkorting ook wel eens uitleggen, waarbij de uitleg over de letter T vooral tot hilariteit leidt. Ik wil u dit niet onthouden: tomatografie. Dit heeft er zelfs toe geleid dat mijn dochter Rosa haar spreekbeurt over tomografie wilde houden. Dat heeft ze toch maar niet gedaan, want aan 11-12 jarigen uitleggen wat tomografie is, leek me toch iets te hoog gegrepen.

Maar wat is PET en hoe werkt het? PET maakt gebruik van radioactief



gelabelde moleculen die onder uitzending van positronen terugvallen naar een stabiel, niet radioactief isotoop. Zo'n positron zal kort nadat het zijn energie heeft verloren, samengaan met een elektron, wat we annihilatie noemen, waarbij twee fotonen ontstaan met een energie van 511 keV die in tegenovergestelde richting worden uitgezonden. Deze twee fotonen worden gelijktijdig gedetecteerd door twee detectoren die recht tegenover elkaar staan en onderdeel zijn van een ring van detectoren rondom de patiënt. Hiermee kan worden bepaald waar de annihilatie tussen twee detectoren

heeft plaats gevonden. Door de registraties van vele annihilaties kan een 3D-beeld worden gevormd van de verdeling van radioactiviteit in het lichaam van de patiënt op elk moment en op elke plaats binnen het zicht van de camera.

Let wel, het is de radioactiviteit die gemeten wordt, niet het molecuul waar het radionuclide aangekoppeld is. Op het gebied van scanners is er de laatste jaren een fantastische vooruitgang geboekt. Waar voorheen delen van een patiënt na elkaar gemeten moesten worden om een beeld te krijgen van de verdeling van

de radioactiviteit over het gehele lichaam, is dat nu in één keer haalbaar. Dit maakt het mogelijk om veel gevoeliger te meten dan voorheen.

In mijn onderzoek focus ik enerzijds op PET radionucliden zoals koolstof-11 en fluor-18 met respectievelijk een halfwaardetijd van 20 en 110 minuten. Anderzijds richt ik mij op zirkonium-89, dat een halfwaardetijd heeft van 78.4 uur. Na 1 halfwaardetijd is nog 50% van de oorspronkelijke hoeveelheid radionuclide aanwezig, dus in het geval van koolstof-11 moet je flink doorwerken. Koolstof-11 en fluor-18 zijn bij uitstek geschikt om kleine moleculen te labelen die zich snel naar hun doel verplaatsen, terwijl zirkonium-89 geschikt is voor moleculen die langer nodig hebben om hun doel te bereiken, zoals antilichamen.

PET heeft zijn bestaansrecht te danken aan het molecuul: fluor-18-gelabeld 2-fluorodeoxyglucose, ook wel gelabeld suiker of FDG genoemd. FDG wordt breed ingezet bij de diagnose van kanker, omdat het zich ophoopt op plekken waar veel energie nodig is en dus een verhoogd suikerverbruik plaatsvindt, zoals in de hersenen, de hartspier en de meeste tumoren. Chemici zijn zo slim geweest om dat gelabeld suiker zo te ontwerpen dat het niet zoals normaal suiker afgebroken wordt, maar in de tijd ophoopt in de tumorcellen. Hierdoor kunnen tumoren zichtbaar gemaakt worden, een techniek die dagelijks bij honderden patiënten in Nederland wordt toegepast.

De ontwikkeling van nieuwe radioactief gelabelde moleculen behoort tot het vakgebied van de radiochemie of radiofarmacochemie. Het doel is om een molecuul te ontwikkelen dat specifiek bindt aan een bepaald target, zoals een transporter, receptor, enzym of eiwit dat voorkomt in het lichaam, bijvoorbeeld op een tumor.

Wanneer dit molecuul wordt gelabeld met een PET radionuclide, kan het met PET imaging in beeld gebracht worden. Je kan dit doen door vanuit een zogenaamde precursor het radioactieve label te introduceren waarbij de chemische structuur van de biologische actieve stof niet verandert of door een chelator aan de biologisch actieve stof te koppelen, waarna deze een radioactief metaal kan binden. Je krijgt daarmee zicht op ziektes door middel van radioactief gelabelde moleculen.

Naast FDG zijn recent meerdere PET tracers op de Europese markt gekomen. Opvallend is dat er voor twee belangrijke targets, prostaat specifiek membraan antigen, afgekort als PSMA, voor de diagnose van prostaat kanker en amyloïd bèta, voor de diagnose van de ziekte van Alzheimer, elk 3 PET tracers geregistreerd zijn. Nog steeds worden er op het gebied van deze targets nieuwe tracers ontwikkeld zonder klinische meerwaarde en ik vraag me af of dat nog zin heeft? Zouden we onze aandacht niet moeten richten op nieuwe targets waarvoor nog geen PET tracer beschikbaar is? Ik ga hierover graag in discussie met collega's buiten deze oratie. Zo meer over amyloïd-bèta PET, want ondanks dat er drie tracers zijn, weten we nog bar weinig over de nieuwste geneesmiddelen die ontwikkeld worden voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer.

Naast het gebruik van PET in de klinische diagnose, wordt PET ook veelvuldig gebruikt in klinisch onderzoek. Voorwaarde hierbij is dat er een tracer beschikbaar is waarvan bekend is dat deze specifiek bindt aan het target dat je wilt onderzoeken. Helaas is er nog lang niet voor elk target een tracer beschikbaar. Het voordeel van PET is dat je dit kan doen zonder de pathofysiologie te verstoren, de PET tracer heeft dus

geen effect op de ziekte die je in beeld probeert te brengen. Dit komt door de hoge gevoeligheid van PET waardoor je maar heel weinig moleculen nodig hebt om een signaal te krijgen.

Ik wil nu wat meer vertellen over hoe amyloïd-bèta PET gebruikt wordt in de klinisch evaluatie van nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van Alzheimer. In de VS zijn drie therapeutische antilichamen goedgekeurd, terwijl in Europa 1 daarvan slechts is toegestaan. De vraag die je jezelf wellicht daarbij stelt: waarom zijn er in de VS 3 geneesmiddelen goedgekeurd en in Europa slechts 1? Amyloïd-bèta PET heeft een belangrijke rol gespeeld bij de evaluatie, maar helaas kon het niet alle vragen beantwoorden. Bijvoorbeeld hoeveel van dat nieuwe geneesmiddel komt in de hersenen terecht? Antilichamen zijn grote moleculen met een massa van ongeveer 150.000g/mol, bijna 1000 keer zo groot als FDG waar ik het eerder over had. Deze moleculen komen niet zomaar in de hersenen. We hebben een bloed-hersen-barrière die onze hersenen beschermt tegen schadelijke stoffen zoals bacteriën en virussen, maar deze barrière zorgt er ook voor dat antilichamen niet gemakkelijk de hersenen in kunnen komen. Op basis van metingen in het bloed en hersenvocht schat men in dat slechts 0.1-0.2 procent van het antilichaam dat gegeven wordt, de hersenen bereikt. Dit proces is zeer inefficiënt, wat betekent dat er grote hoeveelheden geneesmiddel gegeven moet worden om een therapeutisch effect te bewerkstelligen. Daardoor neemt ook het risico op bijwerkingen aanzienlijk toe. Helaas werd dit bevestigd bij patiënten, waar zwellingen en bloedingen in de hersenen werden waargenomen. De balans tussen risico en voordeel is uiterst fragiel. Geneesmiddelenonderzoek is erop gericht om de hoeveelheid

geneesmiddel in de hersenen te verhogen, want het is nu te inefficiënt. Maar hoe kan je evalueren dat dit werkt? Dat is de uitdaging!

Voordat ik verder in ga op hoe PET nog meer gebruikt kan worden om zicht te krijgen op medicijnen, wil ik eerst het landschap van medicijnontwikkeling schetsen. In de geneesmiddelontwikkeling is er een verschuiving gaande: waar tot ongeveer 15 jaar geleden de kleine moleculen overheersten, voeren nu de biologische moleculen zoals antilichamen de boventoon. Kleine moleculen zijn synthetisch van aard, terwijl de meeste biologische moleculen zoals antilichamen verkregen worden door middel van cellijnen die antilichamen produceren. Deze techniek is gepioneerd door Kohler en Milstein waarvoor zij in 1984 de Nobelprijs voor Geneeskunde hebben gekregen. Het mooie van deze techniek is dat medicijnen met een hele goede specificiteit verkregen kunnen worden, een groot voordeel ten opzichte van kleine moleculen die vaak minder specifiek zijn. Antilichamen hebben ook nadelen: ten eerste, antilichamen zijn vaak duur en ten tweede is de effectiviteit van antilichamen beperkt ondanks zorgvuldig klinisch onderzoek. Dit betekent in de praktijk dat vaak niet direct de beste therapie gegeven wordt aan een patiënt.

Medicijnontwikkeling is een langdurig en complex proces dat gemiddeld 10 tot 15 jaar in beslag neemt, van eerste ontdekking in het lab tot aan goedkeuring van het nieuwe geneesmiddel. Dit proces kan om vele redenen mislukken en de kans op goedkeuring van een nieuw medicijn dat getest wordt in klinische studies is slechts ongeveer 10%. Daarvoor heeft er ook al onderzoek plaats gevonden en alleen de medicijnen met de meeste potentie zijn doorgezet naar klinisch onderzoek. Als je kijkt

naar de belangrijkste redenen waarom geneesmiddelen in klinische studies falen, zijn dat gebrek aan effectiviteit en toxiciteit. Toxiciteit wordt in fase I van klinisch onderzoek bepaald, maar effectiviteit pas in latere fasen. Idealiter zou je de effectiviteit eerder willen beoordelen om kosten te besparen, patiënten te behoeden voor een experimentele therapie die niet werkt en eerder in te kunnen zetten op de meer kansrijke nieuwe geneesmiddelen.

PET imaging is uiterst geschikt om uitkomst te bieden op dit vlak. Daartoe moet het geneesmiddel zelf gelabeld worden indien er geen tracer beschikbaar is, wat in veel gevallen zo is. Voor antilichamen is labeling met zirkonium-89 ideaal en deze techniek, genaamd ⁸⁹Zr-immuno-PET, is ontwikkeld bij Amsterdam UMC en wordt momenteel dagelijks gebruikt. En wij zijn niet de enigen, wereldwijd wordt veelvuldig gebruik gemaakt van zirkonium-89-gelabelde antilichamen om daarmee te bepalen waar het antilichaam in het menselijk lichaam naar toe gaat en of het antilichaam het doel bereikt. Dit doen we in vroege fase klinische studies waar normaal gesproken alleen gekeken wordt of de dosis die gegeven wordt veilig is. We proberen het "de-risken" van geneesmiddelen daarmee naar voren te halen en dus eerder te kunnen zeggen of het geneesmiddel potentie heeft of niet door zicht te krijgen op medicijnen. Ik denk dat veel klinische studies baat kunnen hebben bij deze aanpak. Gelukkig weten farmaceutische bedrijven ons al vaak te vinden, maar ik denk dat er meer mogelijk is op dit gebied. Dit klinisch onderzoek is echt multidisciplinair teamwork en wordt uitgevoerd met collega klinici, nucleair geneeskundigen, fysici en radioapothekers. Mijn team is hierbij verantwoordelijk voor het radioactief labelen van het geneesmiddel en het eventueel evalueren in preklinische

modellen.

Een illustratief voorbeeld is de studie die we ondertussen al heel wat jaren geleden hebben gedaan met Roche. Dit was voor mij de 1e studie waarbij we een nog niet-geregistreerd antilichaam labelden en evalueerden in de mens. Dit antilichaam is gericht tegen het antigen CD44, waarvan bekend is dat het voorkomt op tumoren en belangrijk is voor het ontstaan van uitzaaiingen. Blokkeren van CD44 zorgt ervoor dat een tumor niet verder kan groeien en uit kan zaaien. Maar CD44 komt ook voor op gezond weefsel zoals de speekselklieren, milt en het beenmerg. Dit is overigens vaak zo met geneesmiddelen: ze binden aan een target dat verhoogd tot expressie komt op bijvoorbeeld een tumor, maar dit target komt ook voor op gezond weefsel. In deze studie werd de standaard fase 1 dosis escalatie uitgevoerd waarbij een heel klein deel van de totale dosis geneesmiddel radioactief gelabeld was met het doel te bepalen welke dosis antilichaam nodig is om de tumor te bereiken. In de mens zagen we dat met oplopende dosis antilichaam de ophoping van het radioactief gelabelde antilichaam in speekselklieren, milt en beenmerg afnam. Ook zagen we dat een dosis van tenminste 450mg antilichaam nodig was om de tumor te kunnen bereiken. Dit betekent dat bij een lagere dosis geen effect verwacht kan worden van het nieuwe geneesmiddel. Zonder imaging was het niet bekend of het antilichaam überhaupt de tumor zou bereiken en wat de dosis minimaal moest zijn om een effect te kunnen verwachten. Met imaging hebben we dus zicht gekregen op het gedrag van het medicijn.

Tijdens de preklinische experimenten hebben wij en ook anderen gezien dat de koppeling van zirkonium-89 aan antilichamen nog niet perfect is. Voor de chemici onder ons: zirkonium-89

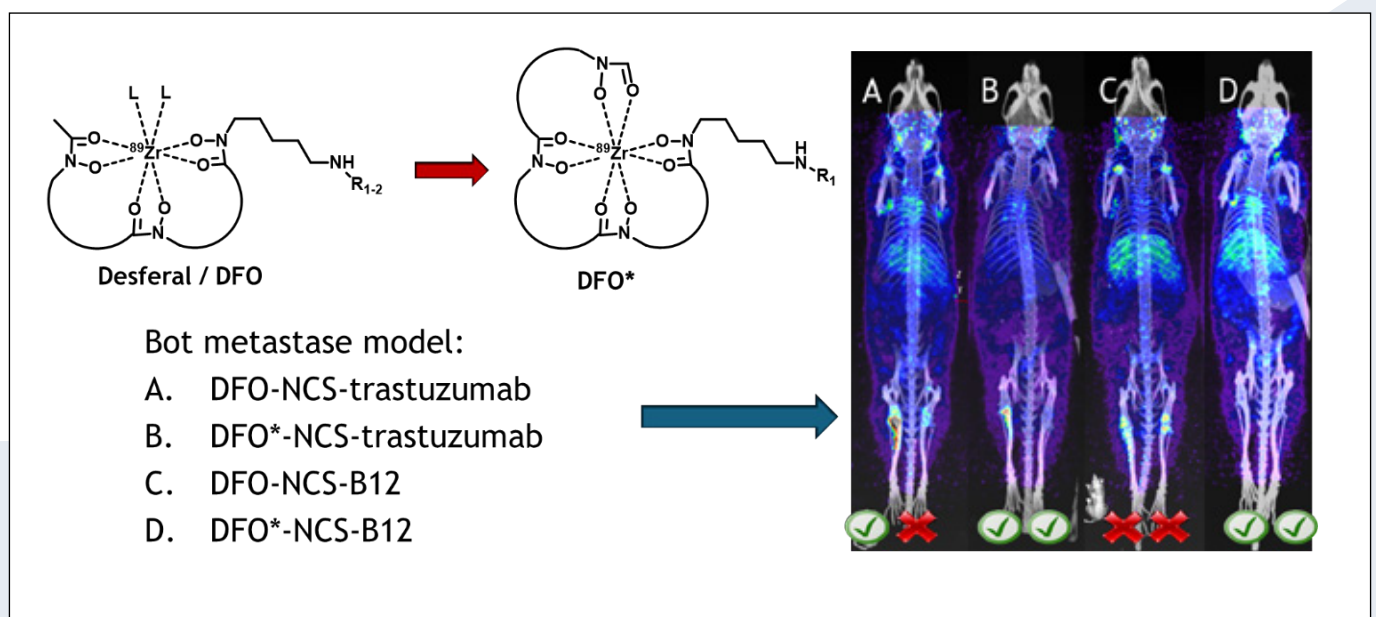
is 4+ geladen en heeft het liefst 8 coördinerende atomen om zich heen. Echter desferal dat ooit ontdekt was binnen Amsterdam UMC als goed werkende chelator kan slechts 6 coördinerende atomen leveren. Zr-89-desferal is dus niet perfect stabiel en als het in vivo uit elkaar valt, dan zal zirkonium-89 naar het bot gaan. Om dit te voorkomen, bedacht ik een nieuwe chelator die veel lijkt op desferal, maar die 1 coördinerende groep meer heeft zoals hier te zien is op dit plaatje (figuur 1).

De synthese was niet makkelijk en terwijl een student daar druk mee bezig was, hoorde ik dat een collega in Oostenrijk aan hetzelfde molecuul werkte. Vervolgens heb ik contact met hem gezocht en hebben we onze krachten gebundeld. In muismodellen hebben we aangetoond dat deze nieuwe chelator inderdaad zorgt voor minder botophoping. Tevens zagen we dat in een botmetastase model, het werk van Marion Chomet met behulp van Maxime Schreurs, beter onderscheid gemaakt kon worden tussen specifieke en niet-specifieke

ophoping in het bot. Ik zal u door deze behaalde resultaten heen helpen: we hebben dit experiment uitgevoerd met twee antilichamen: een antilichaam tegen HER2 en een controle antilichaam genaamd B12. Daarnaast hebben we beide antilichamen gelabeld met zirkonium-89. Enerzijds via desferal, ook wel DFO genoemd, en anderzijds via de nieuwe chelator genaamd DFOster. Vervolgens hebben we in de linker knie van de muis HER2 positieve tumorcellen geïnjecteerd. We verwachten alleen ophoping van het HER2 positieve mAb, trastuzumab, in de HER2 positieve tumor in de linker knie. Dit is exact wat we zagen wanneer we DFOster gebruikten als chelator om zirkonium-89 aan het antilichaam te koppelen. Wanneer we DFO gebruikten, zagen we ook ophoping van trastuzumab en het controle antilichaam in de knie die geen tumorcellen bevatte. We zien dus een vals positief signaal. Dit wil je te allen tijde voorkomen!

Recentelijk is door collega's Willemien Menke, Ben Zwezerijnen en Marc Huisman, de klinische

studie met hetzelfde antilichaam en DFOster afgerond, en de data zien er veelbelovend uit. Een tipje van de sluier wil ik hier geven: PET kwantificatie laat zien dat we in de mens hetzelfde zien als in de muis: minder botophoping. Tevens zagen we net als in de muis minder leverophoping. Op dit moment zetten we vol in op het gebruik van deze nieuwe chelator voor alle klinische studies. Wat jullie verder wellicht opvalt is het grote verschil in resolutie. Dat wordt niet veroorzaakt door het gebruik van DFOster, maar doordat we een nieuwe langere PET scanner gebruikt hebben waar ik het in het begin over had. Dit heeft als voordeel dat er vele malen gevoeliger gemeten kan worden en de resolutie beter is. Deze scanner maakt dat we eindelijk af zijn van veel ruis in de PET beelden die we voorheen kregen met zirkonium-89 gelabelde geneesmiddelen. De dosis radioactiviteit die we namelijk in mogen inspuiten is laag vanwege de hoge stralingsbelasting van dit radionuclide en de strenge eisen waar we aan moeten voldoen bij het



Figuur 1.

gebruik van radioactieve stoffen. Deze vooruitgang in technologie zorgt er ook voor dat we zirkonium-89 immuno-PET ook voor zicht op medicijnen in cardiologie, neurologie en immuunziekten kunnen gebruiken.

Dit valorisatiewerk wordt voornamelijk door de fantastische groep analisten en kwaliteits collega's gedaan. In de toekomst hoop ik nog meer nieuwe projecten met jullie te starten. In directe samenwerking met farmaceutische bedrijven of via het Foresight initiatief. Waarbij we ons niet beperken tot het labelen van antilichamen met radionucliden, maar ook het labelen met fluorescente stoffen implementeren. Soms is het fijn als een project makkelijk en eenvoudig verloopt, maar het leukst vind ik het zelf toch nog altijd als er iets onverwachts gebeurt, we nieuwe oplossingen moeten bedenken en het ons lukt om dit voor elkaar te krijgen! Daarbij heb ik het niet over de steeds hogere kwaliteitseisen die farmaceutische bedrijven stellen. We hebben op dit gebied veel geleerd

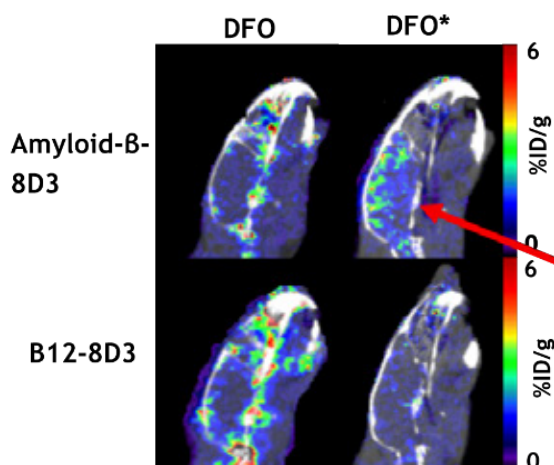
van hen. Wij hebben echter niet de manpower die de bedrijven hebben, we zijn een onderzoeksgroep die tracers maakt voor klinisch onderzoek, onderdeel zijnde van een ziekenhuis. Als Amsterdam UMC moeten we bepalen hoe we hier in de toekomst mee omgaan. Naast de strengere eisen van deze farmaceutische bedrijven waarvan je kan zeggen, daar kies je zelf voor, zijn ook de eisen vanuit de overheid strenger geworden. Met de structuur die meer dan 15 jaar geleden is opgezet, komen we te kort. Dit moet wat mij betreft veranderen. In het visiedocument van de afdeling dat ongeveer een jaar geleden is opgesteld hebben we vanuit TCA al onze wensen hierover uitgesproken. Ik ga graag de discussie aan ten aanzien van wat we toen geschreven hebben en wat wij nog steeds binnen TCA denken nodig te hebben om toekomst bestendig de potentie van het imaging center op het gebied van tracer ontwikkeling en productie te kunnen benutten.

Terug naar de wetenschap. Op

het moment dat we de eerste positieve resultaten in muizen hadden behaald met zirkonium-89 gelabeld DFOster-trastuzumab, is er een Europees project gestart om ^{89}Zr -immuno-PET imaging te ontwikkelen voor antilichamen tegen neurodegeneratieve ziekten, te beginnen met de ziekte van Alzheimer. Zoals eerder genoemd, komen antilichamen amper in de hersenen door hun grootte. Veel onderzoek is erop gericht om de antilichaam afgifte in de hersenen te verbeteren. Het meest geavanceerd is het gebruik van de transferrine receptor op de bloed-hersen-barrière om antilichamen de hersenen in te transporteren. Met ^{89}Zr -immuno-PET wilden we bepalen hoeveel beter een antilichaam tegen amyloïd- β dat uitgerust is met zo'n shuttle de hersenen in komt. Tijdens dit onderzoek dat door Thomas Wunsche en Natascha Stergiou is uitgevoerd, deden we een toevallige, maar belangrijke, ontdekking.

Alleen als we DFOster gebruikten als chelator om zirkonium-89 te koppelen

PET imaging 7 dagen na injectie



Geen specifieke ophoping in de hersenen wanneer DFO als chelator gebruikt wordt. Wel veel signaal rondom de hersenen.

Hoge hersenopname met hotspots alleen wanneer DFO* gebruikt werd als chelator.

Figuur 2.

aan het antilichaam zagen we dat zirkonium-89 ophoopte in het target, de amyloïd- β plaques (figuur 2). Indien we DFO gebruikten als chelator, liet het zirkonium-89 los van het antilichaam. Wat de exacte oorzaak is, is tot op heden onbekend en dat is iets wat ik in de toekomst zeker wil gaan onderzoeken en begrijpen. Ondanks dat we nog niet volledig begrijpen waarom DFOster wel werkt en DFO niet, heb ik samen met onder anderen collega's Elsmarieke van der Giessen en Wiesje van der Flier, samenwerking gezocht met het farmaceutische bedrijf Roche dat een vergelijkbaar geneesmiddel in een klinische studie heeft lopen. De eerste patiënt kan elk moment gescand gaan worden en ik ben zeer benieuwd naar de klinische data.

In de toekomst wil ik op dit gebied gaan onderzoeken waarom er een verschil is tussen DFO en DFOster voor de imaging van antilichamen die over de bloed-hersen-barrière getransporteerd worden. Dit zal helpen om te bepalen wat de beste chemische methodes en radionuclides zijn om nieuwe geneesmiddelen voor hersenziekten, ongeacht hun chemische natuur te labelen. Hierbij wil ik me niet beperken tot antilichamen, maar ook kijken naar andere geneesmiddelen zoals oligonucleotides en nanodeeltjes. Validatie met ex vivo technieken zoals immunohistochemie zijn hierbij cruciaal. Tenslotte met alleen een PET plaatje, zou je niet begrijpen wat er gebeurd is. Bij het voorbeeld waar ik zojuist over vertelde, hebben we dat ook toegepast. Zicht op medicijnen voor neurologische toepassingen door middel van ^{89}Zr -immuno-PET imaging kan werken, maar je moet wel aantonen dat het radionuclide hetzelfde pad aflegt als het geneesmiddel. Iets wat vanzelfsprekend is als ik het zo vertel, maar waar je je wellicht pas bewust

van wordt als je bewijs hebt dat het radionuclide niet co-lokaliseert met het geneesmiddel zoals wij hebben gezien.

Op het gebied van geneesmiddel ontwikkeling, is er nog een ander belangrijke en zeer moderne klasse geneesmiddelen waar ik mijn pijlen op heb gericht en dat zijn de celtherapieën. Celtherapieën zijn opkomend in de oncologie en veelbelovend, maar ontzettend duur en net zoals bij andere geneesmiddelen niet bij iedereen effectief. Luc Sondorp en Jeroen Blokhuis en recentelijk ook Sabine Nauta werken er hard aan om de labeling van celtherapieën en de klinische translatie op te zetten. Half maart hebben we tijdens de IGJ inspectie van onze cleanroom te horen gekregen dat we door kunnen gaan met onze plannen voor cel labeling voor patiënten studies. Fantastisch nieuws en ik kijk erg uit naar dit vervolg. Binnen het cel-labelingsproject werken we samen met Glycostem, een bedrijf dat NK cel therapieën ontwikkelt. We vergelijken in dit project de labeling van NK cellen via het celmembraan met ^{89}Zr -DFO of ^{89}Zr -DFOster met intracellulair opladen van de cellen met zirkonium-89-oxine. Dit laatste is veelvuldig gebruikt door anderen, maar heeft als groot nadeel dat het zirkonium-89-oxine uit de cel lekt. Wij focussen daarom op labeling via het celmembraan en we hebben de reactie omstandigheden uitgebreid geoptimaliseerd, wat niet triviaal is, kan ik jullie zeggen. Tot nu toe zien de resultaten van de labeling op het celmembraan er beter uit dan het laden van cellen met zirkonium-89 gelabeld oxine: het product is stabiel en de labeling op het celmembraan heeft minder impact op de cel proliferatie. Inmiddels is het project uitgebreid en werken we ook aan de labeling van CAR-T en tumor infiltrerende lymfocyten therapieën via hetzelfde principe. Ik kijk er naar

uit om met de collega's van de eigen afdeling, de afdelingen medische oncologie en hematologie en de betrokken bedrijven de stap naar klinische studies te maken om zo zicht op celtherapieën te krijgen.

Nu wil ik jullie meenemen naar wat meer basaal onderzoek. Naast het testen van nieuwe linker technologie om tracers en toxische stoffen aan antilichamen te koppelen, een project dat door Jodie Man en Bram Weijers wordt uitgevoerd in samenwerking met Marjolijn van Egmond en Cristal Therapeutics, werk ik aan de ontwikkeling van nieuwe radiolabeling methodes, die in de toekomst toegepast kunnen worden voor de synthese van nieuwe PET tracers. Op dit moment kunnen we nog niet elk molecuul en dus geneesmiddel radioactief labelen en hun in vivo gedrag afbeelden. We kunnen PET dus nog niet ten volste benutten want de gereedschapskist met radiolabeling methodes is nog niet gevuld genoeg. Het eerste onderdeel dat ik uit wil lichten is het werk op het gebied van fluor-18 chemie, meer specifiek trifluormethylering. Trifluormethyl groepen zijn prominente bouwstenen in veel geneesmiddelen omdat ze de biologische eigenschappen zoals bindingsaffiniteit, metabole stabiliteit en biologische beschikbaarheid positief kunnen beïnvloeden. Dit onderzoek loopt al meer dan 10 jaar en is destijds gestart door mijn voormalig begeleider Koos Herscheid. Dion van der Born, Anna Pees, Lizeth Haveman, Jeffrey Stuijt en Lukas Veth staan aan de basis van dit onderzoek.

Onze eerste publicaties gingen over de synthese van fluor-18 gelabeld trifluormethaan en de reactiviteit van dit reagens. We ontdekten dat het cruciaal is om fluor-18 fluoride uit het cyclotron eerst om te zetten in fluor-18 triflyl fluoride voordat het weer vrijgemaakt wordt als fluor-18 fluoride. Het klinkt omslachtig, maar

hiermee kregen we volledige controle over de reactie omstandigheden in de vervolg reactie naar fluoroform. Voor de radiochemici onder ons, producten met een hoge molaire activiteit konden nu gemaakt worden, wat betekent dat het proces nu geschikt was voor klinische PET tracer synthese.

Vervolgens is het gelukt om fluor-18 gelabeld fluoroform om te zetten in verschillende andere trifluoromethylerings reagentia. Onder andere in fluor-18 gelabeld Ruppert-Prakash reagens. Dit nucleofiele trifluoromethylering reagens wordt in de organische chemie veel gebruikt in plaats van fluoroform. Een voorbeeld van chemie die we ontwikkeld hebben met Ruppert-Prakash reagens is hier weer gegeven.

Tenslotte hebben we recent aangetoond dat we Ruppert Prakash reagens ook om kunnen zetten in de electrofiele trifluoromethylerings reagentia Togni I en Togni II wat ook weer mogelijkheden biedt om moleculen te labelen die met fluoroform en Ruppert Prakash reagents niet gelabeld kunnen worden. Ook is het Lukas Veth gelukt om fluoroform om te zetten in trifluorojoodmethaan en dit reagens te gebruiken in fotoredox gemedieerde radicaal chemie en zo dit soort moleculen te labelen zoals hier rechtsonder weer gegeven. Hiermee hebben we de radiochemische gereedschapskist aanzienlijk uitgebreid. In de toekomst willen we graag kijken hoe peptides en eiwitten met een van deze bouwstenen gelabeld kunnen worden en ook deze technieken toepassen op de synthese van mogelijke PET tracers. Tevens willen we verder exploreren hoe fotochemie in combinatie met radiochemie zou kunnen werken.

Als laatst wil ik jullie meenemen naar nieuwe chemie met koolstof-11 waarbij we koolstof-11 gelabeld

CO₂ dat we direct uit het cyclotron krijgen, gebruiken. Ik wil enerzijds CO₂ direct omzetten in het doelmolecuul en anderzijds wil ik het omzetten in een nuttige bouwsteen voor vervolg chemie. Tijdens mijn promotieonderzoek heb ik aan multicomponent reacties gewerkt en het werk met koolstof-11 is hierop geïnspireerd. In een multicomponent reactie voeg je meerdere eenvoudige reagentia bij elkaar die tot 1 product reageren. Frank van der Aa heeft een methode ontwikkeld waarbij hij koolstof-11 gelabeld CO₂ kon laten reageren met een imine en een cyanide tot koolstof-11 gelabelde hydantoïnes. Een voorbeeld van een interessante hydantoïne is fenytoïne, een tracer die P-glycoproteïne, de meest belangrijke efflux transporter op de bloed-hersens-barrière, kan meten. Deze reactie is zeer eenvoudig en razendsnel. Perfect voor toepassing in de kliniek. Helaas ontdekten we deze chemie pas nadat ¹¹C-gelabeld fenytoïne reeds geëvalueerd was in de kliniek. Met deze chemie bestaat nu wel de mogelijkheid om analoga van fenytoïne te maken die mogelijk beter geschikt zijn om P-glycoproteïne in beeld te brengen.

Tevens hebben we gewerkt aan de synthese van koolstof-11 gelabeld isocyanide. Isocyanides zijn een van de meest belangrijke reagentia voor multicomponent reacties. Coralie Bonnemaire heeft laten zien dat we vanuit koolstof-11 gelabeld CO₂ gelabelde isocyanides kunnen maken en deze kunnen reageren tot een oxazole. Een lastig project wat ze uiteindelijk tot een goed einde heeft gebracht, maar dit is wel echt de hogere orde radiochemie wat mij betreft. Met de nieuwe gevoeligere PET scanner verwacht ik dat koolstof-11 gelabelde PET tracers weer meer in trek komen, echter de radiochemische gereedschapskist is nog niet gevuld genoeg om PET ten volste te benutten en ik zie veel

potentie op dit vakgebied.

Al dit onderzoek wordt gedaan door mensen die we grotendeels in huis opleiden nadat ze in dienst komen als research analist, promovendus of postdoc. Ook ikzelf kwam binnen met een scheikunde achtergrond en heb veel moeten bijleren in de jaren als postdoc. Kan dat niet beter? Ik denk van wel en de eerste stappen zijn gezet. Zo hebben mijn collega Bert Windhorst en ik binnen de master Drug Discovery Sciences van farmaceutische wetenschappen twee vakken opgezet. Indien studenten deze vakken hebben gevolgd voordat ze stage komen lopen, zien we dat ze veel beter voorbereid zijn op het onderzoek. Bijna waren onze vakken geschrapt uit het curriculum door de faculteit Exacte Wetenschappen vanwege bezuinigingen op onderwijs, maar gelukkig heeft de bètafaculteit ingezien dat het belangrijk is om onze vakken te behouden, wij zijn namelijk de enigen in Nederland die deze vakken aanbieden. Zo probeer ik mijn steentje bij te dragen aan de ontwikkeling en toekomst van ons veld. Daarnaast werk ik ook samen op nationaal en internationaal niveau om aan de groeiende vraag vanuit de industrie en academie te voldoen. Op nationaal niveau wordt door de Nederlands Klinische Radiochemische Vereniging, de NKRv, hieraan gewerkt en op internationaal niveau door de Society of Radiopharmaceutical Sciences. In mei dit jaar word ik de voorzitter van deze vereniging en mijn doel is om dan onderwijs en training een extra impuls te geven. Tenslotte werk ik mee aan de master personalized medicine die studenten klaarmakend voor multidisciplinair imaging onderzoek. Voor ons als afdeling erg belangrijk omdat het zorgt dat studenten de juiste kennis hebben voordat ze onderzoek komen doen.

Ik heb gezegd. ♦

**PI Medical is the official distributor
of ASTER by Tema Sinergie
in the Netherlands.**



Safe and efficient administration of radio-pharmaceuticals in radiometabolic therapy

Introducing ASTER, the innovative administration system from Tema Sinergie designed to manage radiopharmaceuticals safely and efficiently in radiometabolic therapy. This advanced solution minimizes radioactive exposure, ensuring maximum safety for both operators and patients. With its patented safety features and ergonomic design, ASTER is transforming the way radiopharmaceuticals are handled and administered.

Key features of the ASTER system include a unique perforator locking mechanism and a safety seal that prevents accidental needle exposure and contamination. The system is designed to ensure sterility throughout the entire process, from preparation to post-infusion, protecting both the product and the operator.

For more detailed information about ASTER or to inquire about distribution in the Netherlands, contact PI Medical via the QR-code.



The company Tema Sinergie S.p.A. has a Quality Management System certified by Kiwa Cermet Italia S.p.A. according to the ISO9001:2015 (since 2000) and ISO13485:2016 (since 2013) regulations.

PI Medical Diagnostic Equipment B.V.

Forellenweg 7 • 4941 SJ Raamsdonksveer • The Netherlands

† +31 (0)162 72 91 02 • e info@pi-medical.nl • i www.pi-medical.nl



 **PI medical**
Partners in Imaging