

Samenvatting & besluiten

Hoofdstuk 1 schetst kanker als een complexe ziekte, gekenmerkt door ongecontroleerde celgroei, tumorvorming en metastase. Belangrijke kenmerken zijn onder andere het ontwijken van celdood en immuun onderdrukking omwille van genetische mutaties en de complexe tumor micro-omgeving (TMO). Hoewel traditionele behandelingen zoals chirurgie, chemotherapie en bestraling essentieel blijven, zijn ze niet doeltreffend voor alle kankers omwille van verschillen in tumorheterogeniteit wat kan leiden tot therapie resistentie. Dit zorgt voor een groeiende interesse in gepersonaliseerde behandelingen en combinatietherapieën. Kankerimmunotherapie heeft sinds de vroege werken van William Coley tot de huidige generatie immuuntherapieën, zoals immuun checkpoint remmers, CAR-T-celtherapie en kankervaccins, voor een revolutie gezorgd in de oncologie. Recente innovaties in immunotherapie en combinatiestrategieën bieden hoop voor betere therapieën. Binnen deze nieuwe technologieën biedt therapeutische ultrasone technologie veelbelovende mogelijkheden in verschillende medische toepassingen. Dit proefschrift richt zich op de toepassing van gefocuste ultrasone technologie in de oncologie, specifiek of zachtere ultrasone, mechanische therapieën, immuunmoduleren kunnen werken door het induceren van immunogene celdood (ICD).

Het concept van ICD en de cruciale rol ervan in de ontwikkeling van toekomstige immunotherapeutische strategieën wordt besproken in **hoofdstuk 2**. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven hoe verschillende chemische en fysieke therapieën, ICD kunnen induceren alsook de verschillende biologische effecten die ze uitlokken in de context van immunotherapie volledig kunnen benutten. Gezien de snel groeiende inzichten in de verschillende celdood processen die een invloed hebben op de behandelparadigma's voor kanker, is het duidelijk dat het opwekken van een essentiële rol kan spelen in de ontwikkeling van nieuwe of aangepaste kanker behandelingen. Dit omdat het opwekken van ICD het immuunsysteem kan activeren en zo therapeutische effectiviteit via combinatiebenaderingen. Dit hoofdstuk verkent ook de immuunmodulerende effecten van verschillende fysieke therapieën, waaronder cryoablatie, hyperthermie en echografie. Hoewel deze therapieën oorspronkelijk werden ontwikkeld voor tumorablatie en destructie, is inmiddels duidelijk geworden dat ze ook ICD induceren en hierdoor een bredere systemische impact kunnen hebben door immuunmodulatie. Huidig onderzoek focust zich dan ook op deze nieuwe inzichten en is erop gericht na te gaan hoe deze therapieën kunnen worden geoptimaliseerd om hun immuunmodulerende eigenschappen te versterken.

Hoofdstuk 3 onderzoekt het ontwerp en de validatie van een op maat gemaakte HIFU opstelling, waarbij werd aangetoond dat reproduceerbare in vitro HIFU-behandelingen kunnen worden gerealiseerd via deze nieuwe opstelling. Hierdoor kunnen kankercellen (B16F10 melanoomcellen en CT26 coloncarcinoomcellen) bestraald worden met gecontroleerde en gefocuste ultrasone golven worden, terwijl tegelijkertijd cavitatie-evenementen werden gemonitord en gekwantificeerd door middel van passieve cavitatie-detectie (PCD). De cavitatie detectietechniek toont veelbelovende mogelijkheden voor de toekomstige translatie van deze ultrasone opstelling naar preklinisch of klinische onderzoek. Naast het efficiënt vernietigen van kankercellen induceerde de HIFU-behandeling de expressie van verschillende belangrijke ICD kenmerken binnen de overgebleven intacte cel populatie. Na HIFU behandeling werden klassieke ICD markers zoals ATP-afgifte en CALR-expositie waargenomen, wat wijst op de initiatie van een immuun modulerende respons. Bovendien werd een significante afgifte van tumor specifieke antigenen gedetecteerd in het supernatans van de bestraalde tumorcellen na verschillende HIFU-behandelingen, resp. het gp100 antigeen voor B16F10-melanoomcellen en gp70 voor CT26-coloncarcinoomcellen. Deze bevindingen tonen aan dat de HIFU bestralingen resulteren in de vrijstelling van tumor antigenen alsook in het bevorderen van immuun activatie door middel van vrijstellen van aan geassocieerde moleculaire patronen.

Hoofdstuk 4 evalueert het potentieel van HIFU-behandelde kankercellen om te functioneren als een vaccin door hun vermogen te beoordelen om beschermende immuunreacties te induceren. Door middel van een “abscopaal model”, toonden we aan dat vaccinatie met HIFU behandelde tumorcellen zorgde voor een significant inhibitie van de tumorgroei in het CT26 colon carcinoom model wat ook resulteerde in een langere levensduur van de tumor dragende muizen. In tegenstelling hiermee, werd geen significant effect waargenomen in het B16F10 melanoma model. Het hoofdstuk verkende ook de immuunreacties die door het HIFU-vaccin werden uitgelokt bij zowel tumor dragende als gezonde muizen, met een focus op de specifieke immuuncelpopulaties die betrokken zijn bij de respons. Er werden enkele immuun populaties waargenomen waar enige activatie was gemeten, zoals de dendritische en de T cellen. In die laatste populatie werd ook vastgesteld dat ze een aanzienlijk verhoogde specificiteit vertoonden naargelang het gebruikte kankermodel. Deze bevindingen, ondanks aanzienlijke variaties, bieden waardevolle inzichten in het bredere potentieel van de combinatie van HIFU met immunotherapie om de antitumorimmunitet te verbeteren. Ondanks de technische beperkingen die inherent zijn aan het gebruik van het HIFU-behandelde kanker cellen als vaccin—zoals het mogelijke verlies van een deel van de antigeniciteit en adjuvantiteit—zijn de significante immuunreacties die werden waargenomen veelbelovend. Dit hoofdstuk benadrukt het potentieel van HIFU-behandelde kankercellen als een haalbare vaccinstrategie en benadrukt het

belang van verder onderzoek om deze benadering te optimaliseren in de context van kankerimmunotherapie.

Hoofdstuk 5 verkent de toekomst van HIFU in de kankerbehandeling, met de nadruk op vooruitgangen in beeldvorming en monitoringtechnologieën om de nauwkeurigheid en veiligheid te verbeteren. De integratie van modaliteiten zoals MRI, echografie en CT is cruciaal voor effectieve behandeling planning en realtime monitoring. Ondanks vooruitgang blijven er uitdagingen bestaan in het nauwkeurig richten op tumoren en het vermijden van schade aan gezonde weefsels. Toekomstige ontwikkelingen in adaptieve therapieën, ondersteund door kunstmatige intelligentie (AI) en machine learning, zijn gericht op het optimaliseren van behandelingsparameters in realtime. Opkomende technologieën zoals nanopartikels en microbellen kunnen de absorptie van ultrasone energie verhogen. Daarnaast wordt benadrukt dat nieuwere HIFU regimes die ook gericht zijn op het induceren van ICD, beloftevol ogen voor specifieke combinatie therapieën. Het hoofdstuk benadrukt ook de noodzaak voor gepersonaliseerde kankerbehandelingen vanwege de grote inter-tumor heterogeniteit, die de uitkomsten voor patiënten beïnvloedt. Het bespreekt de beperkingen van traditionele therapieën die geen rekening houden met individuele tumorprofielen. Vooruitgangen in de genetica, proteomics en bio-informatica transformeren de behandeling door moleculaire profilering, waarmee op maat gemaakte therapieën mogelijk worden die de effectiviteit verbeteren en toxiciteit verminderen. Bovendien verkent het hoofdstuk ook nog combinatie strategieën, waarbij benadrukt wordt dat zelfstandige therapieën vaak falen bij geavanceerde kankers als gevolg van therapie resistentie. Combinatie therapieën kunnen hier mogelijk op inspelen door resistentie tegen te gaan en de immuun herkenning verbeteren, bijvoorbeeld door immuun checkpoints remmers toe te dienen na een therapie die het immuunsysteem aanwakkerde. Deze multifunctionele en gepersonaliseerde aanpak positioneert combinatietherapieën als protagonist voor toekomstige kankerbehandelingen.