

## **El Dorado achter de horizon**

Mijnheer de rector, dames en heren,

Ik wil graag beginnen met u dit plaatje te tonen. Het is een PET-scan van een patiënt met een Hodgkin lymfoom bij diagnose en na behandeling. Bij deze scan worden levende kankercellen met een radioactieve stof zichtbaar gemaakt. U hoeft geen expert te zijn om te zien dat er bij diagnose gebieden zijn die sterk oplichten en dat deze gebieden na behandeling verdwenen zijn. Dit plaatje illustreert dat sommige vormen van kanker tegenwoordig goed te behandelen zijn. Wetenschappelijk onderzoek heeft er voor gezorgd dat voor deze kankers de prognose nu goed is.

Ook bij de behandeling van andere soorten kanker is veel vooruitgang geboekt. De gemiddelde 5-jaarsoverleving voor alle soorten kanker bij elkaar ligt nu ruim boven de 50% en dit percentage stijgt gelukkig nog steeds. Helaas is dat voor veel soorten kanker nog niet het geval. Bovendien hebben kille percentages weinig betekenis voor een individuele patiënt. De diagnose kanker betekent de aankondiging van een zwaar traject en een ongewisse toekomst. De impact hiervan op persoonlijk en maatschappelijk vlak behoeft geen betoog. Er ligt daarom een belangrijke uitdaging voor ons; de uitdaging om de prognose voor veel meer soorten kanker en daarmee de vooruitzichten voor veel meer patiënten en hun dierbaren aanmerkelijk te verbeteren.

Met de invulling van de leerstoel Toegepaste Moleculaire Oncologie hoop ik daar aan te kunnen bijdragen. Het vakgebied van de leerstoel omvat de bestudering van kanker op het niveau van de nucleïnezuren, DNA en RNA. De toevoeging “Toegepaste” geeft aan dat het mijn ambitie is de kennis op dit gebied geschikt te maken voor toepassing bij de behandeling van kanker.

Toegepast onderzoek is onlosmakelijk verbonden met fundamenteel onderzoek. Om een betere behandeling voor kanker – de uiteindelijke toepassing – te ontwikkelen moeten we eerst meer kennis vergaren over de biologie van kanker. Als we weten wat de essentiële verschillen zijn tussen gezonde cellen en kankercellen; en hoe kankercellen zich teweer stellen tegen de behandelingen waarmee artsen patiënten proberen te genezen, dan kan dat ons nieuwe aanknopingspunten bieden om die behandelingen effectiever te maken.

We moeten ons daarvoor begeven op nieuw terrein achter de horizon van onze huidige kennis. Nieuwsgierigheid naar wat zich achter de horizon bevindt zit in de menselijke natuur. We hebben altijd de drang gevoeld dat te onderzoeken, om tot meer inzicht te komen, of om wat we daar vinden te benutten. En als we onze horizon hebben verlegd dan gaan we op zoek naar wat dáár weer achter ligt. In die zin is een moleculaire ontdekkingsreis naar de biologie van de kankercel goed te vergelijken met de ontdekkingsreizen naar wat we de Nieuwe Wereld noemen. Voordat Columbus voet zette op het eiland dat hij San Salvador noemde hadden we er geen idee van dat er in het westen een heel continent op ons lag te wachten. Pas nadat het bestaan van die Nieuwe Wereld eind 15<sup>e</sup> eeuw bekend werd, hebben we die wereld kunnen onderzoeken.

Ik mag graag oude kaarten bekijken die laten zien hoe de reikwijdte van ons wereldbeeld stukje bij beetje groeide. Een hoogtepunt in de cartografie is de Atlas Maior van Joan Blaeu uit 1662. Daarin werd voor het eerst de gehele tot dan toe bekende wereld samengebracht in bijna 600 rijk geïllustreerde kaarten en meer dan 3000 bladzijden tekst. Het was destijds het meest kostbare gedrukte boek op aarde en maakt thans deel uit van de Canon van Nederland.

De atlas laat heel mooi zien dat ondanks enorme inspanningen van ontdekkingsreizigers de kennis over de Nieuwe Wereld in de 17<sup>e</sup> eeuw nog zeer beperkt was. Illustratief hiervoor is de kaart van het Zuid-Amerikaans kustgebied dat we Guyana noemen, strekkend van de monding van de Orinoco tot de monding van de Amazone. Direct valt op dat voornamelijk de kustlijn en de loop van rivieren in kaart is gebracht. Logisch natuurlijk als we bedenken dat de ontdekkingsreizigers per schip kwamen en het regenwoud moeilijk doordringbaar was. Bergruggen konden worden ingetekend omdat men die van verre aan de horizon kon zien liggen. Maar wat zich daarachter bevond was nog een raadsel. Het was echter wel duidelijk dat zich achter die bergen iets moest bevinden dat lag te wachten om ontdekt te worden.



*Portret van Joan Willemz. Blaeu door Jan van Rossum (1663), collectie Amsterdam Museum; Kaart van Guiana uit de Atlas Maior van Joan Willemsz. Blaeu (1662), collectie Bibliotheek Universiteit Utrecht.*

Ik zie een overeenkomst tussen onze kennis van de wereld in de 17<sup>e</sup> eeuw zoals vastgelegd in de Atlas Maior en onze huidige moleculaire kennis van kanker, die is samengebracht in The Cancer Genome Atlas. Tegen de hoeveelheid informatie in die genetische atlas

steekt de Atlas van Blaeu zeer bescheiden af. We kunnen dus vaststellen dat we al enorm veel over kanker weten. Maar hoe meer we te weten komen, hoe duidelijker het ook wordt dat we nog lang niet alles weten. Misschien ligt er nog wel veel méér kennis op ons te wachten áchter de horizon dan we nu binnen ons blikveld hebben.

Enkele decennia geleden zag onze wereld er nog overzichtelijk uit en leken we de basisprincipes van de moleculaire oncologie voldoende te begrijpen. Die zagen er als volgt uit.

Onze cellen hebben een kern en daarin bevindt zich ons DNA. Dat DNA bevat in de genen alle benodigde informatie voor alle cellen van ons lichaam. Die genen kunnen worden afgelezen in de vorm van RNA moleculen, die de genetische boodschap uit de celkern overbrengen naar het cellichaam. Daar wordt die informatie vertaald in eiwitten, die uiteindelijk verantwoordelijk zijn voor het functioneren van de cel. Welke eiwitten er in een bepaalde cel worden aangemaakt bepaalt wat voor cel het is en hoe die cel zich gedraagt.

Wanneer het DNA in de celkern beschadigd raakt, bijvoorbeeld door blootstelling aan kankerverwekkende stoffen, aan te veel zonlicht, of (zoals in de meeste gevallen) door bijproducten van onze eigen energie huishouding, dan kunnen er fouten (zogenaamde mutaties) in de genen ontstaan en daarmee in de eiwitten die van die genen worden afgelezen. Sommige van die mutaties zorgen voor een dusdanig afwijkend eiwit dat daarmee de normale functies van de cel zo worden ontregeld dat dit bijdraagt aan het ontstaan van kanker.

Het leek dus relatief eenvoudig; als we alle genetische informatie en dus ook de mutaties in het DNA kunnen bepalen en als we kunnen meten welke genen er in onze cellen worden afgelezen dan kunnen

we de moleculaire oorzaken van kanker ophelderen. De gedachte dat met die kennis kanker en andere ziektes zouden kunnen worden genezen was een belangrijke motivatie voor de wereldwijde inspanning van het Human Genome Project, waarin de genetische codes in de cellen van de mens werden bepaald. Tevens heeft dit geleid tot de ontwikkeling van nieuwe technieken om steeds sneller en steeds betaalbaarder de codes in het DNA en RNA van cellen te bepalen.



Het genomics-tijdperk heeft de horizon van onze kennis over kanker enorm verschoven en de medische praktijk revolutionair veranderd. Genomische analyses worden steeds meer bepalend bij prognoses en beslissingen over de meest geschikte behandeling. Het einde van onze ontdekkingsreis naar de genetische veranderingen in kankercellen is zeker nog niet nabij. Laat staan dat we weten welke van de gevonden veranderingen het meest relevant zijn. Hier valt nog heel veel te leren. We weten bovendien dat de biologie van kanker niet alleen wordt bepaald door de kankercellen zelf, maar ook door de interactie van die cellen met hun omgeving. De biologie van kanker is dus zeer complex en nog lang niet volledig opgehelderd.

Af en toe wordt er zelfs een geheel Nieuwe, onvermoede Wereld aan ons openbaar. Zo werd eind jaren '80 hier aan de Vrije Universiteit een vreemde waarneming gedaan, die er toe heeft geleid dat we een geheel nieuw hoofdstuk aan de atlas van de moleculaire biologie hebben kunnen toevoegen. Onderzoekers in de groep van Jos Mol van de afdeling Genetica wisten welke genen betrokken waren bij de aanmaak van rood pigment in de bloemen van *Petunia* plantjes. Zij probeerden extra rode *Petunia*'s te kweken door extra kopieën van de betreffende genen in de plant te brengen. Tot hun verrassing werden de bloemen van een deel van de planten niet roder, maar juist bleker; tot wit aan toe. Dat ging gepaard met een sterke afname van de expressie van de betreffende genen. Zij konden dit fenomeen van genexpressie onderdrukking nog niet verklaren<sup>1</sup>.

In 1998 wisten de Amerikaanse genetici Andrew Fire en Craig Mello het onderliggende mechanisme te achterhalen. Zij noemden het RNA interferentie<sup>2</sup>. Ons DNA bleek naast genen ook informatie te bevatten voor kleine RNA moleculen die niet voor eiwitten coderen, maar die juist de aanmaak van eiwitten specifiek kunnen remmen. Daarmee werd een nooit eerder vermoede extra laag toegevoegd aan de regulatie van welke eiwitten er in welke mate in onze cellen worden aangemaakt. Met deze ontdekking werd de horizon van onze kennis over de celbiologie zó ingrijpend verlegd dat zij hiervoor in 2006 de Nobelprijs ontvingen.

De ontdekking van de RNA interferentie heeft onderzoekers een geheel nieuwe gereedschapskist opgeleverd waarmee we onze kennis over de biologie van kanker verder kunnen uitbreiden. Het is daarmee mogelijk geworden de relevante mutaties in kanker te onderscheiden van de irrelevante.

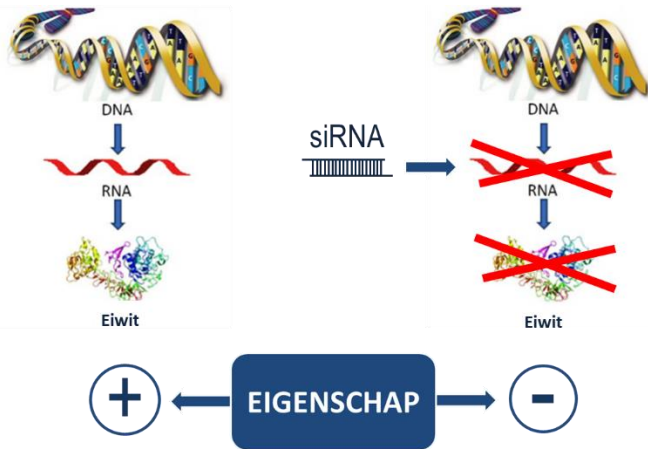
---

<sup>1</sup> *Van der Krol et al., Plant Cell 2:291-299, 1990.*

<sup>2</sup> *Fire et al., Nature 391:806-811, 1998.*

We kunnen nu zogenaamde siRNAs maken waarmee heel specifiek RNAs met een bepaalde genetische code in de cel kunnen worden afgebroken. Het gevolg hiervan is dat de boodschap voor de aanmaak van het bijbehorende eiwit niet meer aankomt en het betreffende eiwit dus niet of in verminderde mate in de cel wordt gemaakt. Aangezien we dankzij het Human Genome Project de genetische code van al onze genen kennen, kunnen we dus siRNAs ontwerpen waarmee we de aanmaak van elk willekeurig eiwit naar believen kunnen uitzetten.

Door telkens een ander siRNA in cellen te brengen en daarmee de aanmaak van een ander eiwit te remmen kunnen we onderzoeken of die eiwitten betrokken zijn bij een bepaalde eigenschap van een cel. Als een siRNA de aanmaak van een daarvoor essentieel eiwit remt dan gaat de eigenschap verloren. We noemen dit functioneel screenen.



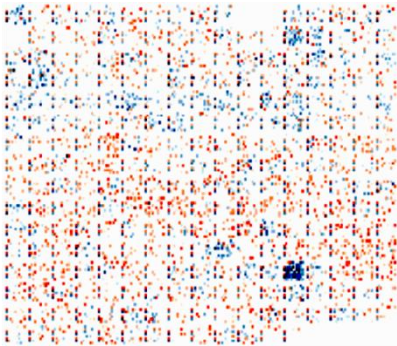
*Schematische weergave van de toepassing van RNA interferentie bij de identificatie van eiwitten die essentieel zijn voor de uitoefening van bepaalde functies van een cel.*

Sinds ruim een decennium is de technologie beschikbaar die het mogelijk maakt om dat voor alle eiwit-coderende genen naast elkaar te doen. Daardoor kunnen we nu op zoek naar de moleculaire oorzaken van klinisch relevante eigenschappen van kanker, zoals bij voorbeeld naar de genen die een rol spelen bij de resistentie van een bepaald soort kanker tegen een bepaalde behandeling. Of naar de genen die betrokken zijn bij het uitzaaiend karakter van kankercellen, of die tumoren doen ontsnappen aan de controle door ons immuunsysteem. De mogelijkheden van de technologie zijn in principe eindeloos. Als het mogelijk is een bepaalde eigenschap van cellen in het laboratorium te meten, dan kunnen we nu de daarbij betrokken genen identificeren. En dat kan ons belangrijke nieuwe handvatten bieden voor de ontwikkeling van een effectieve therapie.

Bij de opening van het nieuwe VUmc Cancer Center Amsterdam onderzoeksgebouw in 2006 zijn we als één van de eerste centra in de wereld in deze technologie gestapt. Met steun van de Stichting VUmc CCA hebben we het RNA Interferentie Functioneel Oncogenomics Laboratorium (het RIFOL) opgericht. Het RIFOL fungeert als centrale faciliteit voor RNA interferentie onderzoek in het VUmc en is aangesloten bij het RNAi Global Initiative, een internationaal consortium van onderzoekscentra die deze technologie toepassen. In het RIFOL hebben we de beschikking over een grote bibliotheek van siRNA moleculen gericht tegen alle humane genen. Hiermee kunnen we dus de aanmaak van de eiwitten die worden gecodeerd door al die genen stuk-voor-stuk in cellen onderdrukken. Aangezien er meer dan 20.000 genen zijn en we dus in meer dan 20.000 celkweken tegelijk de aanmaak van een ander eiwit moeten remmen, is automatisering van laboratoriumhandelingen met behulp van robots hierbij onontbeerlijk. Ida van der Meulen in onze groep speelt daarbij een cruciale rol. Zij is vanaf de oprichting van de faciliteit



verantwoordelijk geweest voor de automatisering en zij heeft al het screeningsonderzoek in het CCA op dit gebied ondersteund. We doen de siRNA screens routinematig genoom-breed, dus voor alle bekende genen tegelijkertijd, waarmee wij ons nationaal onderscheiden. Aangezien er bij dit onderzoek veel data gegenereerd worden en de screenings-technologie specifieke uitdagingen kent waarvoor moet worden gecorrigeerd, is een goede data analyse onontbeerlijk. Wij worden daarin ondersteund door Renée de Menezes die een pijplijn heeft ontwikkeld voor de verwerking van de data en ons helpt bij de statistische analyse daarvan.



Zo hebben we met een kleine staf het functioneel genomics kankeronderzoek van vele onderzoekers in het CCA kunnen faciliteren. Dit heeft geheel nieuwe onderzoeksprojecten mogelijk gemaakt en heeft een positief effect gehad op de acquisitie van onderzoeksgelden. De vraag naar functionele screens is de afgelopen jaren sterk gegroeid en de verwachting is dat deze ontwikkeling zich zal voortzetten. Zeker gezien de stimulans die uit zal gaan van toepassing van gene editing technieken bij dit onderzoek en met de vestiging van het oncologie onderzoeksinstituut van de alliantie AMC-VUmc in het vooruitzicht.

Voortdurende investering in de technologie is gewenst, want dit onderzoek werpt steeds meer vruchten af. Enkele voorbeelden daarvan licht ik er even uit.

De meeste projecten die wij uitvoeren zijn gericht op de identificatie van genen die essentieel zijn voor de overleving van kankercellen, al dan niet in combinatie met reguliere behandeling. De door zulke genen gecodeerde eiwitten kunnen een Achilleshiel zijn voor kankercellen en dus interessante doelen voor nieuwe gerichte behandeling. Voorbeelden van dit onderzoek zijn de studies die we deden met Ruud Brakenhoff, Remco Nagel en Sanne Martens van de afdeling KNO naar resistentie van hoofd-hals en longtumoren tegen chemotherapie en bestraling; en de studie met Jantine Posthuma de Boer en Marco Helder van de afdeling Orthopedie naar resistentie van botkanker voor chemotherapie. Jasmina Hodzic in onze eigen onderzoeksgroep identificeerde in samenwerking met Winald Gerritsen, Ab Geldof van de afdeling Urologie en Baukelien van Triest en Marcel Verheij van de afdeling Radiotherapie van het NKI-AvL diverse eiwitten die we zouden kunnen remmen om prostaatkankercellen gevoeliger te maken voor bestraling. Eén daarvan had een bijzonder sterk effect. Op dat eiwit kom ik later nog even terug. Als die bevinding succesvol kan worden vertaald naar de kliniek, dan heeft dat een grote impact. Want bij ongeveer één derde van de patiënten die zijn behandeld door de tumor in de prostaat te bestralen komt de kanker na verloop van tijd terug en in dat geval is de prognose slecht. Er is dus veel winst te behalen als we het succespercentage van de bestraling kunnen verhogen.

Een specifiek soort targets waar we veel naar zoeken zijn de zogenaamde synthetisch lethale targets. Dat zijn eiwitten waarvan de remming alleen fataal is voor cellen die een specifieke genetische verandering dragen. In ons onderzoek gaat het dan dus vaak om een gen dat is gemuteerd in kankercellen. Met Job de Lange, Rob

Wolthuis en wijlen Johan de Winter van de afdeling Klinische Genetica ontdekten we dat sommige kankercellen door een dergelijke mutatie een verzwakt vermogen hebben om tijdens de celdeling hun chromosomen goed bij elkaar te houden. Gerichte remming van een bepaalde stap in de celdeling kan daarom mogelijk een selectieve behandeling voor dit type tumoren opleveren.

Het voordeel van genoom-breed functioneel screenen is dat de strategie volledig onbevooroordeeld is. We springen dus over de horizon zonder te weten waar we zullen neerkomen. We kunnen elk eiwit dat een bepaald effect op cellen heeft identificeren, zonder dat er vooraf enige aanwijzing was dat dit eiwit een dergelijk effect zou kunnen hebben. Dat kan soms tot onverwachte ontdekkingen leiden.

Zo zocht Ellen Siebring, in een onderzoek dat wij samen met Egbert Smit van de afdeling Longziekten uitvoerden, naar eiwitten die in longkankercellen de activiteit van de tumor suppressor p53 inhiberen. De gedachte daarbij was dat we door die eiwitten te remmen de longkankercellen gevoeliger zouden kunnen maken voor cisplatin, een cytostaticum dat veel bij de behandeling van longkanker wordt toegepast en waartegen vaak resistentie ontstaat. De screens leverden een hele serie zogenaamde RNA splice factoren op. Het remmen van de aanmaak daarvan activeerde p53 in hoge mate, echter zonder noemenswaardig effect op de gevoeligheid voor cisplatin. De remming van splice factoren was namelijk op zichzelf al zo toxisch voor kankercellen dat ze ook zonder cisplatin dood gingen. Tot onze verrassing bleek deze toxiciteit in enkele gevallen selectief te zijn voor kankercellen. Dat had niets te maken met het effect van splice factoren op p53, maar suggereerde wel dat inhibitie van RNA splicing een geschikte strategie zou kunnen zijn om longkanker te behandelen. Maxime Blijlevens in onze groep gaat daar de komende jaren verder onderzoek naar doen.

Deze geschiedenis illustreert dat de ontdekkingen die we doen bij functioneel genetische screens soms mooier zijn dan waar we eigenlijk naar op zoek waren. Dat is misschien te vergelijken met de ontdekking van de Nieuwe Wereld door een ontdekkingsreiziger die eigenlijk op zoek was naar een alternatieve vaarroute naar het al bekende Indië.

Dat brengt ons terug bij de kaart van Bleau die een stukje van die Nieuwe Wereld toont; misschien is u daar iets vreemds aan opgevallen. Diep in het binnenland bevindt zich een ongeveer 400 kilometer lang meer, het “Parime Lacus”. Wij weten nu dat er in dit gebied helemaal niet zo’n groot meer bestaat. Hoe kon deze misvatting in de atlas van de meest vooraanstaande cartograaf van zijn tijd terecht komen? Wij moeten ons daarbij realiseren dat men in die tijd volledig afhankelijk was van de reisverslagen van ontdekkingsreizigers. En die verslagen waren niet altijd even betrouwbaar. De ontdekkingsreizigers verwerkten daarin ook verhalen die zij onderweg optekenden van andere reizigers en bij inheemse volken. In de 17<sup>e</sup> eeuw kwam het Parime Lacus op veel kaarten voor, want cartografen kopieerden de kaarten van hun vakgenoten zonder de juistheid te kunnen controleren. Pas halverwege de 18<sup>e</sup> eeuw begon men aan het bestaan van het meer te twifelen, tot het uiteindelijk van de kaarten verdween. Bijna 2 eeuwen lang hebben cartografen door het ongeverifieerd overnemen van verkeerde informatie dus bijgedragen aan het in stand houden van een verkeerd wereldbeeld.

Nu zult u misschien denken dat dergelijke misinformatie tegenwoordig nauwelijks meer voorkomt. Het tegendeel is waar. Het aantal terugtrekkingen in de wetenschappelijke literatuur is de afgelopen jaren exponentieel toegenomen<sup>3</sup>. In een substantieel deel

---

<sup>3</sup> Van Noorden, *Nature* 478:26-28, 2011.

van de gevallen betreft dit geen ontmaskering van bewuste wetenschapsfraude of plagiaat, maar werd het artikel teruggetrokken omdat er later een fout werd ontdekt of een bevinding niet kon worden gereproduceerd. Hier hebben wetenschappers dus aanvankelijk volledig te goeder trouw zichzelf en hun vakgenoten op het verkeerde spoor gezet.

Maar hoe vaak zal het niet voorkomen dat een gemaakte fout nooit wordt ontdekt? Hoeveel onderzoekers zullen eenmaal gepubliceerd onderzoek nog eens helemaal nalopen of nawerken? Niet veel waarschijnlijk, want men moet en wil door, op weg naar de volgende horizon. En werden er 10 jaar geleden zoveel minder fouten gemaakt? Ik denk het niet. Het is aannemelijker dat het corrigerend vermogen van de wetenschap is toegenomen, wat op zich een goede zaak is. Ik vrees daarom dat het aantal retracties slechts het topje van de ijsberg van de misinformatie in de wetenschappelijke literatuur vertegenwoordigt.

Die misinformatie vormt een bedreiging voor onze zoektocht naar een nieuwe horizon van onze kennis. Zo rapporteerden onderzoekers van het farmaceutisch bedrijf Amgen in 2012 dat zij de resultaten van slechts 6 van de 53 studies die in zeer gerenommeerde tijdschriften als *Nature* en *Science* waren verschenen konden reproduceren<sup>4</sup>. De ontdekkingsreizigers van vandaag worden dus met verkeerde kaarten op pad gestuurd. Hierdoor gaan onderzoeksinspanningen verloren en wordt onze kennisvermeerdering geremd. In het geval van kankeronderzoek kan dat uiteindelijk leiden tot een vertraging in het beschikbaar komen van betere behandelingen. Misinformatie in de wetenschappelijke literatuur is daarom maatschappelijk onaanvaardbaar. Verifieerbaarheid van onderzoeksgegevens is

---

<sup>4</sup> *Begley and Ellis, Nature 483:531-533, 2012.*

essentieel om dit gevaar in te perken. Het is daarom een goede zaak dat regels hiervoor in onze onderzoekscode zijn vastgelegd en dat interne procedures voor kwaliteitscontrole bij de onderzoeksbeoefening steeds meer gemeengoed worden.



*Detail van de kaart van Guiana uit de Atlas Maior van Joan Willemsz. Blaeu (1662). Bron: Bibliotheek Universiteit Utrecht.*

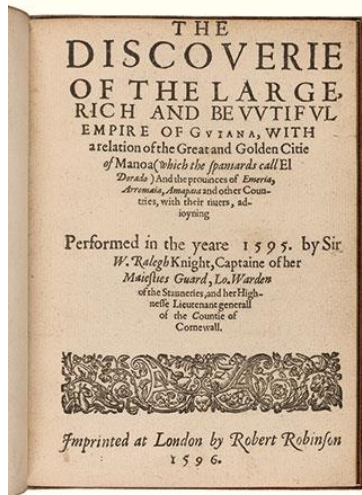
Als we nog iets beter naar de eerder getoonde kaart kijken dan valt nog iets opmerkelijks op. Aan de oever van het Parime Lacus ligt een stad, met de naam “Manoa” of “el Dorado”. Inderdaad, de legendarische stad van goud uit de titel van mijn oratie.

De intekening van de stad op de kaarten vindt zijn oorsprong in de reisverslagen van de Engelse ontdekkingsreiziger Sir Walter Raleigh. In 1596 publiceerde hij het verslag van zijn eerste reis door Guyana<sup>5</sup>. Het was voor een belangrijk deel bij elkaar verzonnen. Raleigh kon dat op overtuigende wijze. Hij was namelijk niet alleen ontdekkingsreiziger; hij was ook schrijver en dichter. Over zijn motieven is later veel gespeculeerd. In ieder geval heeft hij geen

---

<sup>5</sup> *The Discoverie of the Large Rich and Bewtiful Empyre of Guiana, with a relation of the Great and Golden Citie of Manoa (which the spaniards call El Dorado) And the provinces of Emeria, Arromaia, Amapaia and other Countries, with their rivers, adjoyning. Performed in the yeare 1595. By Sir W. Raleigh Knight, Captaine of her Maiesties Guard, Lo. Warden of the Stannaries, and her Highnesse Lieutennant general of the Countie of Cornewall. Imprinted at London by Robert Robinson 1596.*

enkele moeite gedaan feit en fictie in het reisverslag te scheiden. De cartografen uit zijn tijd hebben dit niet doorzien en de stad aan de oever van het ook al niet bestaande meer ingetekend. Daarmee hebben de cartografen bijgedragen aan het in stand houden van de mythe. Velen zijn tevergeefs op zoek geweest naar deze niet bestaande stad, om zich haar rijkdommen toe te eigenen, en velen hebben daarbij het leven gelaten.



*Portret van Sir Walter Raleigh (1588), collectie National Portrait Gallery, London; titelpagina van The Discovery of Guyana (1596).*

Zo is El Dorado synoniem geworden voor de zoektocht naar een zeer waardevol doel dat mogelijk niet bestaat of dat bestemd is onvindbaar te blijven. Bij binnenkomst vanmiddag hoorde u muziek van de film *The Mission*. Die belicht de donkere kant van de missie om de binnenlanden van Zuid-Amerika en haar rijkdommen te exploreren en veroveren. Vandaag hebben wij een andere missie: het volbrengen van onze ontdekkingsreis naar het El Dorado van een effectieve behandeling van kanker. De vraag is dan: bestaat dit El Dorado ergens achter onze horizon; en welke route kunnen we het best nemen om ons reisdoel te vinden?

Momenteel bewandelen de meeste kankeronderzoekers het pad van de zogenaamde persoonsgerichte therapie of therapie op maat. De idee hier is dat ieder mens en dus ook zijn of haar kanker anders is en dat daarom ook de meest effectieve behandeling voor iedere patiënt anders kan zijn. Op zich helemaal geen verkeerde gedachte, die al successen heeft opgeleverd en die wij met ons functioneel oncogenomics onderzoek ook grotendeels volgen, maar het is niet noodzakelijk de enig juiste weg. Het is de vraag of deze benadering ons uiteindelijk voor alle vormen van kanker naar El Dorado zal leiden.

Er zijn nu ruim 70 gerichte medicijnen beschikbaar die zijn ontworpen tegen kankers met specifieke mutaties die het genomics onderzoek heeft opgeleverd. Dat is maar voor een deel van de bekende mutaties. Bovendien zijn waarschijnlijk nog niet alle relevante veranderingen die een rol spelen bij kanker geïdentificeerd. Ook hiervoor zijn dus nog geen bruikbare medicijnen ontwikkeld.

Een concreet voorbeeld uit ons eigen onderzoek is het eiwit dat Jasmina Hodzic identificeerde als veelbelovend target om de behandeling van prostaatkanker met bestraling effectiever te maken. Dit betreft een zogenaamde G-eiwit gekoppelde receptor, een lid van een klasse eiwitten op het celoppervlak dat zeer geschikt is om medicijnen tegen te ontwikkelen. Ongeveer één derde deel van alle geregistreerde medicijnen is tegen dit soort moleculen gericht. Echter, het molecuul dat Jasmina identificeerde is een zogenaamde wees-receptor, wat betekent dat we niet eens weten welk natuurlijk ligand daaraan in ons lichaam bindt, laat staan dat we weten met wat voor molecuul we deze receptor kunnen blokkeren. Er is dus nog geen medicijn tegen gericht.

Wij zoeken nu in samenwerking met Rob Leurs, Iwan de Esch, Martine Smit en Henry Visscher van de Divisie Medicinale Chemie



van het Amsterdam Institute for Molecules, Medicines and Systems naar remmers van deze receptor. We hebben goede hoop dat we dergelijke moleculen zullen vinden, maar om daaruit een bij de mens toepasbaar medicijn te ontwikkelen vergt – als het al lukt – nog een lang en extreem kostbaar proces. De huidige schatting is namelijk dat de ontwikkeling van elk nieuw medicijn gemiddeld 10 jaar en meer dan een miljard dollar kost<sup>6</sup>.

Door die hoge kosten is het maar de vraag of er voor alle relevante moleculaire targets voor de behandeling van kanker medicijnen zullen worden ontwikkeld. De keerzijde van persoonsgerichte behandeling is namelijk dat omdat er zo veel individuele verschillen zijn er ook heel veel verschillende medicijnen zouden moeten worden ontwikkeld. Hoe kleiner de groep patiënten die voor behandeling met een bepaald medicijn in aanmerking komt, hoe moeilijker het zal zijn de ontwikkelkosten uit de verkoop van het medicijn terug te verdienen en daar ook nog eens winst op te maken. Het is dus niet altijd lonend in de ontwikkeling van een nieuw gericht medicijn te investeren. Een andere belangrijke beperking van de gerichte behandeling is dat kankercellen omleidingsroutes weten te vinden waarmee ze aan de behandeling kunnen ontsnappen. Het kan erg ingewikkeld worden ook die routes dan weer af te snijden.

Er zijn daardoor grenzen aan de persoonsgerichte behandeling. Misschien moeten we op onze zoektocht naar El Dorado daarom onze blik ook eens verleggen naar een andere horizon.

We zouden in plaats van een doel-gerichte therapie misschien een nieuwe kenmerk-gerichte therapie voor kanker kunnen ontwikkelen, net zoals de klassieke chemotherapie en radiotherapie die zijn gericht tegen het kenmerk van de ongeremde groei van

---

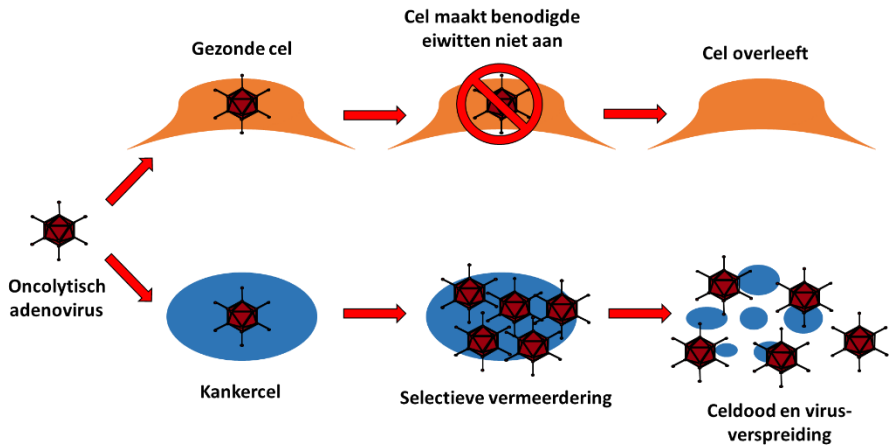
<sup>6</sup> Paul et al., *Nat Rev Drug Discov* 9:203-214, 2010.

kankercellen. Maar dan moet die nieuwe behandeling kankercellen wel op een andere manier aanpakken dan chemotherapie en bestraling doen, zodat het ook tegen therapieresistente kankers kan worden ingezet. Eén van de hoofdlijnen van het onderzoek in onze groep is de ontwikkeling van een dergelijk nieuw medicijn. Het is afgeleid van een virus, het humaan adenovirus.

Zoals alle virussen, is het adenovirus voor zijn vermeerdering volledig afhankelijk van een gastheercel. Nadat het virus een cel heeft geïnfecteerd, moet het virus DNA een heleboel keer worden gekopieerd voor de aanmaak van nieuwe virusdeeltjes. Daarbij zijn eiwitten nodig die door de gastheercel moeten worden gemaakt. Om de cel tot productie van die eiwitten aan te zetten initieert het virus de fase van de celcyclus waarin het DNA wordt gekopieerd. Zonder die stap kan het virus zich niet vermeerderen. Omdat we op moleculair niveau precies weten hoe het virus dat doet, kunnen we recombinante virussen maken die die eigenschap hebben verloren.

Wanneer een dergelijk virus een gezonde menselijke cel infecteert, dan kan het zich daarin niet vermeerderen omdat de benodigde gastheer eiwitten ontbreken. Echter, als gevolg van de ontregelde celgroei zijn de benodigde eiwitten in kankercellen wél aanwezig. In kankercellen kan het gemodificeerde virus zich dus wél vermeerderen. Nadat er enkele tienduizenden nieuwe virusdeeltjes in de kankercel zijn geproduceerd, wordt de kankercel gedood en komen de dochtervirussen vrij. Die virussen kunnen op hun beurt weer nieuwe kankercellen infecteren en die doden. Dit proces kan zich meermalen herhalen, zodat het virus zich door een tumor kan verspreiden en grote aantallen kankercellen kunnen worden opgeruimd.

Zo passen we fundamentele kennis over de biologie van kanker en van virussen toe om een nieuw medicijn tegen kanker te maken.



*Schematische weergave van de werking van een oncolytisch adenovirus.*

Het werk aan deze zogenaamde oncolytische virussen kent een lange geschiedenis in onze onderzoeksgroep. Toen Bob Pinedo, destijds hoofd van de afdeling Medische Oncologie, in 1997 de Nederlandse Spinozapremie ontving besloot hij een deel daarvan in te zetten om onderzoek naar gentherapie van kanker te doen. Samen met Winald Gerritsen en Hidde Haisma heb ik aan de wieg van deze nieuwe onderzoekslijn in de afdeling mogen staan.

Met steun van het Universiteit Stimuleringsfonds en de Pasman Stichting konden wij de groep versterken met Petra van den Doel, Jeroen Mastenbroek, Erik Schagen en Jan Carette. De Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen stelde een fellowship beschikbaar om mij 5 jaar volledig op dit onderzoek te kunnen richten. Hoofdthema's in ons onderzoek waren de ontwikkeling van methoden om de virussen selectief aan kankercellen te laten binden en om hun kankercel-dodende eigenschap te versterken. Preklinische studies met die virussen in relevante modellen werden uitgevoerd door vele onderzoekers, vaak in samenwerking met andere afdelingen. De resultaten van dat onderzoek lieten zien dat

de oncolytische virussen een interessante aanvulling van het arsenaal aan antikanker medicijnen zouden kunnen opleveren voor diverse indicaties.

Vooral aan het glioblastoom hebben wij in samenwerking met de afdeling Neurochirurgie veel gewerkt. Met Clemens Dirven, Martine Lamfers, Sander Idema en David Noske deden wij onderzoek naar de mogelijkheid om oncolytische virussen in te zetten bij de behandeling van maligne hersentumoren. Dat heeft uiteindelijk geleid tot een klinische trial, uitgevoerd samen met het Erasmus medisch centrum waar Clemens Dirven en Martine Lamfers naar toe waren verhuisd. In dit vroeg-klinisch onderzoek werd de uitvoerbaarheid en veiligheid onderzocht van zeer langzame toediening van een oncolytisch virus in de hersenen van patiënten met een hersentumor die was teruggekeerd na reguliere behandeling. De studie werd mede mogelijk gemaakt door een subsidie uit het ZonMw Programma Translationeel Gentherapeutisch Onderzoek.

Dit was de eerste klinische studie met een oncolytisch virus die in Nederland is uitgevoerd. Die voortrekkersrol is mooi, maar had ook een keerzijde. Op het gebied van milieuveiligheid zijn wij in Nederland namelijk terughoudend een kijkje achter de horizon te nemen. Goedkeuring van de studie door de autoriteiten op dit gebied was alleen onder voorwaarde van vergaande inperkingsmaatregelen te verkrijgen. In Nederland waren die maatregelen vereist terwijl exact hetzelfde virus, zelfs hetzelfde fabricaat, in de Verenigde Staten al bij enkele tientallen patiënten zonder dergelijke maatregelen was toegediend. De opgelegde isolatiemaatregelen waren extra belastend voor de deelnemende patiënten. Op een dergelijke wijze zullen wij een klinische studie niet snel nog eens uitvoeren. Ik hoop daarom dat de uitvoering van ons onderzoek, naast de wetenschappelijke uitkomsten die de

studie heeft opgeleverd, ook heeft bijdragen aan voortschrijdend inzicht op regulatorisch gebied, zodat toekomstig onderzoek minder belemmering zal ondervinden. Dat zal nodig zijn om dit innovatieve onderzoek in Nederland te kunnen blijven uitvoeren.

Het einddoel van ons toepassingsgericht onderzoek is dat de nieuw ontwikkelde medicijnen daadwerkelijk beschikbaar komen voor behandeling van patiënten. Daarom is het essentieel dat de beste resultaten van ons onderzoek niet alleen worden gepubliceerd, maar ook verder worden ontwikkeld. Om dat voor de oncolytische virussen te faciliteren is ons spin-off bedrijf ORCA Therapeutics opgericht. Vanaf 2008 werd onder leiding van Janneke Meulenberg gewerkt aan de ontwikkeling van ORCA's eerste oncolytisch virus product voor de lokale behandeling van prostaatkanker. Vooral Wen Dong heeft hier zeer veel werk aan verricht. In het kader van een Europees Eureka project voor publiek-private samenwerking werd daarbij ook intensief samengewerkt met Ramon Alemany in Barcelona. Recent is de financiering rond gekomen die het ons mogelijk maakt een eerste klinische studie met het virus voor te bereiden. Ik verheug me er op daar de komende jaren met onder andere Wen Dong en Kees Groen aan te werken.

Academisch richten we ons ondertussen op verdere verbetering van de virussen. Het was Jan Carette die een belangrijke nieuwe wending aan ons onderzoek gaf. Hij was afkomstig uit de plantenvirologie en was daardoor al vroeg bekend met het eerder genoemde fenomeen RNA interferentie, dat als eerste in planten was ontdekt. Het was zijn idee dat RNA interferentie ook zou kunnen worden gebruikt om oncolytische virussen krachtiger te maken. Het lukte Jan om virussen te maken die de expressie van genen in hun gastheercel door middel van RNA interferentie onderdrukken. Jan Willem van Ginkel bij ORCA maakte dat nog effectiever. In combinatie met onze siRNA screening technologie

konden Christie Vermeulen en Nikki Tol vervolgens op zoek naar geheel nieuwe mogelijkheden om de behandeling van kanker met virussen effectiever te maken.

De technologie die toen werd ontwikkeld komt ons vandaag van pas in een groot internationaal onderzoeksproject dat dit jaar is gestart. Dit project combineert oncolytische virustherapie met immunotherapie. De afgelopen jaren is er namelijk steeds meer aandacht gekomen voor het feit dat oncolytische virussen kanker niet alleen bestrijden door direct kankercellen te doden, maar dat zij hierbij ook antigenen uit de kankercellen vrijmaken en aan ons afweersysteem aanbieden. Dat kan het immuunsysteem aanzetten om kankercellen – ook elders in het lichaam – te gaan aanvallen. Tumor-geassocieerde antigenen kunnen anders zijn in de tumoren van verschillende patiënten. In elke individuele patiënt worden door het virus dus uit de eigen tumor die antigenen vrijgemaakt die geschikt zijn om de kanker in die patiënt aan te vallen. De werking van het virus is dus toch weer persoonsgericht. Dat zou wel eens het beste van twee werelden kunnen zijn: het biedt ons misschien één enkel medicijn dat elke patiënt de meest passende behandeling op maat geeft.

Samen met Tanja de Gruijl, Rieneke van de Ven, Wen Dong bij ORCA Therapeutics en Akseli Hemminki en Suvi Parviainen van TILT Biotherapeutics in Helsinki gaan 5 nieuwe promovendi de komende jaren onderzoeken of wij een dergelijke virale immunotherapie kunnen ontwikkelen voor melanoom. We combineren daarbij onze gezamenlijke kennis over kanker, virussen, immunotherapie en RNA interferentie. Dat onderzoek wordt ondersteund door het Horizon 2020 programma van de Europese Unie.

Europa legt de horizon van het onderzoeksprogramma in het jaar 2020. Ik weet niet of wij dan al een glimp van El Dorado zullen zien. Verwacht u van mij geen voorspelling wanneer we El Dorado

bereiken. Het vinden van El Dorado is een ambitie, geen belofte. Niemand kan óver de horizon van onze kennis heen kijken en ons vertellen waar El Dorado precies ligt. Niettemin ben ik erg benieuwd of wij in 2020 al iets van goud aan de einder zullen zien gloren.

### **Dankwoord:**

Ik wil eindigen met een woord van dank.

Ik dank het College van Bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het VU medisch centrum voor het in mij gestelde vertrouwen. Mijn benoeming dank ik aan het werk en de steun van velen. Een aantal heb ik het afgelopen half uur al bij name genoemd en het is onmogelijk dat uitputtend te doen. Toch wil ik de rol van enkelen nog specifiek benoemen.

Dinko Valerio, mijn promotor en eerste mentor. Je hebt me niet alleen academisch gevormd, maar ook het belang van intellectueel eigendom en commerciële ontwikkeling voor valorisatie van onderzoeksresultaten bijgebracht, in een tijd dat dat nog geen gemeengoed was. Daar heb ik in het vervolg van mijn carrière veel profijt van gehad.

Het is dankzij de visie van Bob Pinedo, die bijna 20 jaar geleden investeerde in de ontwikkeling van genterapie en immunotherapie voor kanker, dat deze twee nieuwe onderzoeklijnen in de afdeling zijn opgebouwd en nu hebben geleid tot twee nieuwe leerstoelen; de andere bezet door Tanja de Gruijl, met wie ik met veel plezier samenwerk.

Mijn tweede mentor, Winald Gerritsen; je hebt mij op het voor mij juiste moment naar het VUmc gehaald en hebt mij alle ruimte geboden mij verder te ontwikkelen, zowel binnen de afdeling als bij ORCA Therapeutics, dat voor een belangrijk deel door jouw initiatief van de grond is gekomen. Hopelijk kunnen we de virale

immunotherapie in een Nijmeegs-Amsterdamse samenwerking verder valoriseren.

Peter Huijgens, die als interim afdelingshoofd een bepalende rol heeft gespeeld bij de ontwikkeling van een toekomstvisie voor de afdeling Medische Oncologie. Gelukkig sloten mijn plannen goed aan bij die visie. Dank ook voor je rol als voorzitter van de benoemingsadviescommissie.

Henk Verheul, ons huidig afdelingshoofd. Je geeft op inspirerende manier leiding aan de afdeling en hebt je sterk gemaakt voor de instelling van mijn leerstoel. Je blinkt uit in dienend leiderschap en bewaakt onze translationele cultuur. Ik dank je voor je vertrouwen en zie uit naar onze voortdurende samenwerking, zowel binnen de afdeling als in het onderzoeksinstituut.

De staf van de afdeling en het laboratorium dank ik voor de prettige werksfeer en open cultuur. Tenslotte alle collega's met wie ik de afgelopen jaren het onderzoek heb mogen doen dat tot de instelling van de leerstoel heeft geleid; ook als ik ze niet bij name heb genoemd. Want onderzoek is en blijft teamwerk, dus de leerstoel is een beetje van ons allemaal.

Tot zover de bijdragen uit mijn professionele omgeving. Minstens zo belangrijk is de steun in de privésfeer. Familie en vrienden, bedankt voor jullie steun en gezelligheid. Mijn ouders hebben mijn hoogleraarschap niet meer mogen meemaken. Ze zouden ongetwijfeld erg trots zijn geweest. Ik prijs mij gelukkig dat mijn schoonouders, waar ik een warm nest heb gevonden, er vandaag wel bij kunnen zijn.

Het belangrijkste is mijn thuis, bij Leonie en Emelie. Niet voor niets staat ons thuis als klavertje-4 in de voering van mijn toga afgebeeld. Een gelukkig thuis is belangrijk in goede tijden, maar vooral in slechte tijden. En een wat minder goede tijd hebben we recent



zeker gekend. Dat is ook de reden dat ik mijn aanvaardingsrede een jaar later houd dan aanvankelijk de bedoeling was. Dat brengt mij terug bij het plaatje waar ik mee ben begonnen.

Zoals velen van u al hebben vermoed, was de PET scan die ik liet zien niet van een willekeurige patiënt, maar van mij zelf. In de afdeling Medische Oncologie vinden we het belangrijk dat alle medewerkers doordrongen zijn van het doel waar we het allemaal voor doen; de patiënt met kanker. Een onderzoeker in het laboratorium die sleutelt aan DNA en wordt geboeid door de biologie van een cel kan daar wel eens wat verder vanaf komen te staan. Daarom organiseren we voor alle laboratorium medewerkers een klinische stage, inclusief direct contact met patiënten. Het afgelopen jaar heb ik een intensieve klinische stage gelopen. Ik heb ondervonden wat de diagnose kanker betekent voor een patiënt en vooral ook voor zijn of haar omgeving. Hoewel ik mij natuurlijk nooit vrijwillig voor die stage zou aanmelden, heeft de ervaring me wel verrijkt. Die ervaring draag ik mee bij de invulling van mijn leerstoel en dient als extra motivatie.

Ik heb gezegd.

