

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/19397>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

VOORTSCHRIJDEND INZICHT IN DE TUMORCEL BIOLOGIE

The reason why simple logical things elude scientists for so long is that most clever people are not in science. You can find them anywhere.

Jeremy Brown

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte aanwezigen,

Eerder dit jaar was ik lid van een benoemingsadviescommissie, een commissie die tot taak heeft de benoeming van een hoogleraar voor te bereiden. Het voorzitterschap van deze commissie werd bekleed door een jonge enthousiaste collega, in universitair jargon een *aanstormend talent*. De kandidaten, die langs kwamen werden door hem geconfronteerd met de vraag, hoe zij dachten dat hun wetenschapsgebied er zou uitzien over 15 jaar. Nu als er iets is wat wetenschappers graag willen tonen dan is dat wel een bevlogen visie op hun vak. Stuk voor stuk lieten zij hun moleculaire fantasie de vrije loop, en daaruit ontspon zich dan weer een interessante discussie met de commissie. Tijdens dit futuristische gedoe dacht ik terug aan 1972, het jaar van mijn benoeming tot lector in de biochemie aan deze universiteit. De voorzitter van mijn benoemingscommissie was de huidige nestor van de Nijmeegse scheikunde, professor Gerard van Os, die kort geleden zijn negentigste verjaardag vierde. Als hij mij zo'n vraag had gesteld, zou ik daar net zo enthousiast op zijn ingegaan als onze kandidaten in 2001. Alleen wat ik toen gezegd zou hebben, zou helemaal niets te maken hebben gehad met de biochemie van 15 jaar later. De biochemische stand van zaken in 1987 was in 1972 onvoorstelbaar.

Er waren rond 1970 zelfs pessimisten, zoals Gunther Stent, die meenden, dat nu in grote trekken het verloop van belangrijke biochemische processen zoals DNA replicatie, de synthese van boodschapper RNA, de genetische code, het mechanisme van de eiwitsynthese en de regulatie daarvan in bacteriën bekend waren, de spanning er wel zo'n beetje vanaf was in de moleculaire biologie¹. Wat nog restte was een eindeloze analyse van eiwitten, peptiden en andere biomoleculen, een zeer ondankbare taak, omdat veel belangrijke stoffen in de levende cel voorkomen in minieme hoeveelheden en chemisch labiel zijn. Dat maakte het onderzoek frustrerend en kostbaar en de kans op verdere wetenschappelijke doorbraken klein. Deze visie van Stent wordt tegenwoordig vaak geciteerd in historische overzichten en afscheidscolleges om te illustreren hoe alles anders is gelopen, dan men destijds voorzag. Daarom kan ik het niet nalaten om hier te vermelden, dat ik het artikel van Stent reeds in mijn oratie in 1973 heb geciteerd. Ik zou graag willen, dat ik hier kon melden, dat ik er toen al afstand van had geno-

¹ De term *moleculaire biologie* wordt in deze tekst, evenals in alle andere teksten van mijn hand, bijna als een synoniem van *biochemie* gebruikt. De moleculaire biologie is een zeer belangrijk onderdeel van de biochemie, dat zich vooral bezig houdt met de structuur-functie-relaties tussen biomacromoleculen. Sommige moleculair biologen echter zijn fysisch chemici, immunologen, celbiologen of genetici en beschouwen zich zelf niet als biochemici.

men. Zo had ik dat ook geformuleerd in de eerste versie van deze tekst, maar toen ik voor de zekerheid mijn oratie er op nasloeg, heb ik dat moeten schrappen. Ik had niet meegejammerd met de pessimistische Stent, maar hem ook niet aan de kaak gesteld.

Hoe zou dat ook kunnen? Niemand van ons voorzag destijds, dat de komst van de recombinant-DNA-technologie rond 1975 alle biowetenschappen radicaal zou veranderen en een nieuwe bloeitijd zou inluiden, waarvan de draagwijdte nu nog steeds niet is te overzien, en die de mensen, afhankelijk van hun aard, met hoop of vrees vervult. De ontwikkeling van de biowetenschappen gaat sindsdien zo snel, dat het publiek buiten adem raakt en afhaakt. Dat heeft voor de maatschappij natuurlijk schadelijke gevolgen. Er ontstaat een antiwetenschappelijke stemming onder de mensen, waar onze opportunistische politici grondig rekening mee houden. Dit komt een evenwichtige ontwikkeling van de biotechnologie beslist niet ten goede. Maar de groei van de wereldbevolking is nog steeds niet te stuiten. De hongersnoden, ziekten en oorlogen, die daarvan het gevolg zijn, worden ons dagelijks via de televisie gepresenteerd. De biotechnologie en de moderne biomedische wetenschappen zijn een geschenk uit de hemel in de strijd tegen al dit leed. Weest u, mondige kiezers, daar dan ook zuinig op! En, anderszins, laten wij wetenschappers ons ook realiseren, dat wij zelf verantwoordelijk zijn voor het uitdragen van de nieuw verworven kennis naar het publiek en de politici.

Ik plaats nu mijn afscheidsrede over het kankeronderzoek wel in een heel breed kader. Vat dit niet verkeerd op, want het is onvermijdelijk als ik het doel van dit verhaal wil bereiken. Wat is dat doel? Ik wil, als u inmiddels doordrongen bent van het feit, dat uitdragen van wetenschap noodzaak is, laten zien hoe betrekkelijk snel nog het biomedisch gedachtegoed tot de massa's doordringt; zeker als je bedenkt hoe moeilijk het voor wetenschappers zelf is nieuwe visies in hun denkwereld te incorporeren. Daarom heb ik voor deze rede een motto gekozen uit correspondentie met mijn Britse collega Jeremy Brown:

“The reason why simple logical things elude scientists for so long is that most clever people are not in science. You can find them anywhere.”

Om de wetenschappelijke bewustwordingsprocessen bij het publiek en bij wetenschappers te illustreren vertel ik u eerst waar u, geachte aanwezigen, uw visie op DNA vandaan haalt; vervolgens – dat is de hoofdmoot van dit verhaal – zal ik spreken over hoe wij wetenschappers zelf ons nieuwe ideeën eigen maken. We spitsen ons daarbij toe op de *moleculaire oncologie*, een biochemische benadering van kanker mogelijk gemaakt door de moderne DNA-technologie. Mijn onderzoek in Nijmegen heeft zich op dit gebied bewogen. Ik zal daaraan voorbeelden ontlenu, tevens aandacht bestedend aan ons eigen onderzoek over het menselijke huidmelanoom (kanker van pigmentcellen in de huid).

Het collectieve DNA-bewustzijn

DNA is ontdekt door Friedrich Miescher in 1869, maar dat weten zelfs velen van mijn vakgenoten niet. Het wordt gestimuleerd door de universiteit, dat wij in onze colleges aandacht besteden aan de historische achtergrond van ons vak. Studenten kregen van mij dan ook jaarlijks een sappig verslag van de eerste isolatie van DNA door de legerarts Miescher uit het pus afkomstig van gewonde soldaten. Maar dit verhaal beklijft niet, ten eerste omdat het niet tot de tentamenstof behoort, ten tweede omdat de historische, 19^e-eeuwse, context aan onze huidige studentengeneratie helaas onbekend is.

In de jaren '40 is door Avery bewezen, dat DNA de drager is van erfelijke eigenschappen. Ook dat weet bijna niemand. Echter in 1953 komen Watson en Crick met het dubbele-helix-model. Dit prachtige model wordt dankzij zijn overtuigende eenvoud onder het ontwikkelde publiek of wat daarvoor doorgaat algemeen verward met de "ontdekking van het DNA". Binnen tien jaar was deze kennis doorgedrongen tot de collegestof op de universiteiten. Weer tien jaar later was het gesneden koek voor middelbare scholieren en tegenwoordig is de DNA-dubbelspiraal een geliefd ingrediënt bij televisieprogramma's over het genenpaspoort, het schaap Dolly, xenotransplantatie, gentherapie en veel van het andere medisch amusement, dat men tijdens het zappen niet kan ontlopen.

Moeten we hieruit concluderen, dat de penetratie van DNA in ons collectieve bewustzijn uitzonderlijk lang heeft geduurd? Nee, dat valt eigenlijk wel mee. Uit een recent onderzoek van de Amerikaanse *National Science Foundation* blijkt, dat slechts de helft van de Amerikaanse volwassenen weet, dat de aarde jaarlijks om de zon draait. Negen procent van hen weet wat een molecuul is; 25 miljoen volwassen Amerikanen zijn zelfs niet in staat de Verenigde Staten aan te wijzen op een blinde wereldkaart; en slechts 21 procent kan uitleggen wat DNA is. Deze statistieken illustreren volgens de onderzoekers, hoe onverschillig het publiek staat tegenover de wetenschap. Terwijl hun welvaart en luxe geheel te danken zijn aan de ontwikkeling en toepassing van wetenschap, koketteren de domoren in de samenleving met hun onkunde. Dit verschijnsel is ook in Nederland helaas niet onbekend.

Hoe treurig deze opsomming ook is, vergeleken met de zon komt het DNA nog relatief goed uit de bus. Reeds in 1543 publiceerde Copernicus, dat niet de aarde maar de zon het middelpunt is van het planetenstelsel. Dit simpele concept drong pas echt langzaam tot de mensen door, en echt niet alleen omdat het werk van Copernicus van 1611 tot 1759 op de Index heeft gestaan. Blijkbaar verkeert nog steeds de helft van de Amerikaanse volwassenen in onzekerheid omtrent het middelpunt van het planetenstelsel; nee, erger nog, vrees ik, heeft daar nog nooit over nagedacht. Vergeleken daarmee moet het dan ook als bijzonder worden aanmerkt, dat na krap een halve eeuw reeds 1 op de 5 Amerikanen iets afweet van DNA. De massamedia hebben Watson en Crick beter bediend dan Copernicus. Misschien speelt ook mee, dat het abstracte onzichtbare DNA een gevoelige snaar bij ons raakt als menselijk wezenskenmerk, meer zelfs dan de zo dikwijls als god aanbeden Zon.

Maar wezenskenmerk of niet, het zit niet helemaal goed tussen vele mensen en het DNA. Het beangstigende gevoel machteloos te staan tegenover de gevolgen van de zich tomeloos snel ontwikkelende biowetenschappen is een domper op de vreugde, die enthousiaste wetenschappers zoals ik de mensen proberen aan te praten. De vrees voor het nieuwe sublimeert bij sommige meer ontwikkelden tot bio-ethiek, welk vak van de weeromstuit tot grote bloei is gekomen. Bij de meerderheid van het publiek dragen de onlustgevoelens echter bij tot een toch al bestaande depreciatie van natuurwetenschap en techniek. De universiteiten ondervinden daarvan de wrange gevolgen, en onze economie zal daardoor op de lange termijn schade lijden. Mensen, laat dit toch niet gebeuren! Zorg met z'n allen voor uitstekend onderwijs en ouderwetse algemene ontwikkeling voor iedereen. En verplicht onderzoekers zich ook daarvoor in te zetten!

Ik vat deze passage samen: genieën onder ons hebben elementaire deeltjes ontdekt, zijn doorgedrongen tot de verste uithoeken van het heelal, stellen theorieën op over het lot van het heelal in de komende 100 miljard jaar; zij hebben ons geleerd hoe je het hele DNA van de mens en van tal van andere organismen tot in details in kaart kan brengen. Ja zelfs, hebben zij de laatste stelling van Fermat bewezen. Langzaam, heel langzaam dringt al dit moois tot ons

door. En gaat het om één of andere reden onverhoeds te hard, dan komt er opstand, dan worden we overspannen en bang, en sluiten we ons af. Misschien is dit wel een mentaal afweermechanisme, dat zich tijdens de evolutie heeft ontwikkeld, omdat het de soort beschermt tegen onvoorziene gevaren. Het lijkt mij een mooie taak voor sociologen om dat eens uit te zoeken.

Wetenschappers weten het ook niet altijd

Ondertussen hebben ook wetenschappers moeite de draagwijdte van nieuwe ideeën te herkennen en deze tot hun geestelijk eigendom te maken. Het curieuze is, dat wetenschappelijke theorieën soms verblinden en de eenvoudige logica daarbij naar de achtergrond verdringen. Maandag jongstleden werd in Amsterdam herdacht, dat 100 jaar geleden Jacobus Hendricus Van 't Hoff de eerste Nobel Prijs in de Chemie ontving. Deze geleerde heeft moeten strijden tegen collega's, die verblind waren door hun eigen gedachten. In de scheikunde pleegt men structuurformules van moleculen in het platte vlak te tekenen. Ik meld dit even voor de negen procent onder u, die weet wat moleculen zijn. In 1874 kwam Van 't Hoff op de logische gedachte, dat moleculen net als bijna alle andere dingen in de natuur, drie dimensies hebben. Het is niet te geloven, maar hij werd echt verketterd door conservatieve chemici van zijn tijd. Een soortgelijke ervaring had zijn Delftse studiegenoot en huisgenoot, Martinus Beijerinck, de ontdekker van virussen, die natuurlijk ook een Nobelprijs had moeten hebben. Maar ja, virussen kunnen in strijd met de beroemde postulaten van Koch niet in reïncultuur gebracht worden, zoals bacteriën. Hoe kunnen virussen dan infectieus zijn? Daardoor hadden de eerste virologen problemen met het publiceren van hun revolutionaire vondsten. Verblind door het gezag van Koch schermde de tijdschriftredacties hun ideeënwereld af voor vreemde indringers. Misschien heeft zo'n verdedigingslinie ook voor de wetenschap een nuttige functie. Zo komt een goede, maar nog onvolledige theorie binnen een beschermd milieu tot bloei en wordt niet direct om zeep geholpen door alle onzin, die zich dagelijks aandient. Maar het mag niet te niet lang duren: geregeld moeten de ramen open om de frisse wind toe te laten. Dat is bij het kankeronderzoek ook een paar keer gebeurd. U krijgt daar straks een paar voorbeelden van.

Kanker is een DNA-ziekte

De eerste inzichten over het ontstaan van kanker kwamen uit de epidemiologie. Het bleek dat zowel allerlei stoffen, als bepaalde straling kanker konden veroorzaken. Veertig jaar geleden was ook al bekend, dat diezelfde stoffen en diezelfde straling ook veranderingen in het DNA konden veroorzaken, waardoor bij bacteriën mutaties ontstaan. Die correlatie was zo frappant, dat daarop een beroemde test is gebaseerd, de Ames-test. In deze simpele test wordt gemeten of een stof mutaties kan veroorzaken in bacteriën. Is dat zo, dan geldt die stof als kankerverwekkend, en dat hoeft dan niet ook nog eens in dierproeven te worden aangetoond. Zo ontstond het idee, dat kanker wordt veroorzaakt door een mutatie in het DNA van een *lichaams-cel*. Het woord *lichaams-cel* staat hier tegenover *geslachts-cel*. Het gaat om mutaties, die niet aan het nageslacht worden doorgegeven.

Kennelijk kan een beschadiging van het DNA in een lichaams-cel maken, dat zo'n cel zich onttrekt aan de strikte regels waaraan cellen in meercellige organismen zijn gebonden, en dat zij zich met haar nakomelingen tot een gezwel ontwikkelt. Dit idee bleek juist en is door een overweldigende hoeveelheid latere gegevens steeds weer bevestigd. Dus ook als we niet we-

ten, door welke stof of straling een bepaalde patiënt kanker heeft gekregen, dan nog is het zo, dat dit gekomen is door een DNA beschadiging. Wie rookt of vaak bedorven pindakaas eet, loopt een duidelijk risico, maar wie helemaal verstandig leeft, heeft dat risico niet tot nul teruggebracht. Dat heeft te maken met de natuur waarin wij leven. Planten kunnen niet wegrenzen voor hun vijanden, zoals wij. Zij maken bijna allemaal vergif als bescherming tegen vraatzucht. Dus of je nu appels eet, of spinazie of tomaten, je ontkomt er niet aan. Ook kosmische straling ontloop je niet. En dan blijft er altijd nog het pure toeval in deze negatieve loterij. Bij elke deling van een van onze honderdduizend maal miljard cellen, moeten zes miljard basenparen in het DNA foutloos worden gerepliceerd. Dat kan gewoon niet. Fouten in het DNA worden aan de lopende band gemaakt, met of zonder vergif of straling, en dat is maar goed ook, anders zou u hier niet zitten; ongeëvolueerd zou u het harde leven lijden van een bacterie van voor de uitvinding van de biefstuk tartaar en de garnalencocktail. Er komen zelfs zoveel fouten en beschadigingen in ons DNA terecht, dat er een aantal reparatiesystemen nodig zijn om de meest voorkomende mankementen weer weg te werken. In elke cel is een heel leger enzymen 24 uur per dag in de weer om het DNA na te lopen en waar nodig te herstellen. Maar na elke celdeling slippen er toch een paar foutjes door. Meestal heeft dit geen gevolgen. Een enkele keer werkt een cel minder goed, maar wij merken dat niet. Soms gaat een cel dood. Ook dat ontgaat ons. Maar heel soms onttrekt de cel zich door de fout aan de strenge regels, die bepalen wat een cel wel en niet mag in een meercellig organisme. Vanaf dat moment begint er een micro-evolutie, want zulke cellen zijn ook nog eens *genetisch instabiel*. Hoe dat komt, weten we pas sinds een jaar of tien. Ons immuunapparaat heeft onder meer tot taak zulke ontspoorde cellen te herkennen en te doden. De cel op haar beurt zal proberen varianten te produceren, die aan die herkenning ontsnappen. Deze formulering is natuurlijk ongelukkig. Het lijkt net alsof de cel kwade bedoelingen heeft. Dat is niet het geval. Wij zijn zondaars, maar onze cellen, zelfs de kwaadaardige, hebben geen slecht geweten. De goede formulering is: de kankercel produceert tal van varianten in opeenvolgende delingen, en degene die niet door het immuunapparaat worden herkend, overleven en evolueren verder.

Hoeveel mutaties zijn nodig voor een cel een kankercel wordt?

Uit het bovenstaande zou je kunnen opmaken, dat één kwaadaardige mutatie al raak is en van een brave cel een kankercel maakt. Ook hier leert ons de epidemiologie, dat dat niet het geval is. In de figuur is weergegeven hoe de kans op darmkanker afhangt van de leeftijd. Voor andere soorten kanker kan je soortgelijke grafieken opstellen. De grafiek laat zien, dat de kans op darmkanker snel toeneemt op hogere leeftijd. Dit wijst er op, dat er meer mutaties nodig zijn in één cel of de nakomelingen daarvan. Naarmate men ouder wordt heeft men ongemerkt meer kwaadaardige mutaties verzameld, en de kans, dat de laatste, die nodig is om darmkanker te krijgen, ook nog plaats vindt, stijgt snel met het klimmen der jaren. Men kan deze grafiek mathematisch bewerken en dan meten hoeveel mutaties nodig zijn voor kanker. Voor de meeste soorten kanker komt men dan op ongeveer 5 tot 7 mutaties.

Deze simpele conclusie is gemakshalve genegeerd door de tumorcelbiologen, toen een reeks schitterende experimenten in het begin van de jaren '80 van de vorige eeuw er toe leidde, dat we dachten dat we de essentie van het kankerprobleem geheel begrepen. Wat was er gebeurd? Uit virusonderzoek in de voorafgaande tien jaar was komen vast te staan, dat sommige dierlijke virussen kanker kunnen veroorzaken bij proefdieren, omdat zij ooit tijdens een zeer zeldzame recombinatie-gebeurtenis een gen van hun gastheer hadden opgenomen in hun eigen DNA. Het vermoeden was, dat deze genen te maken hadden met de regulatie van de groei van cellen, maar dat als zij een cel binnendrongen via een virus, dat zij dan op ongebreidelde wij-

ze de groei van geïnfecteerde cellen zouden stimuleren. Dit verklaarde de kankerverwekkende eigenschappen van dit type virussen. Bij mensen speelden deze virussen geen rol. Wel hebben mensen, evenals andere zoogdieren, in hun DNA diezelfde kennelijke belangrijke groeiregulerende genen. Op deze waarneming werd weer de theorie gebaseerd, dat kanker bij de mens veroorzaakt zou kunnen worden door mutaties in juist deze groei-regulerende genen.

De ontdekking van het blaaskanker-gen *c-Ras*

Met ingenieuze proeven zochten onderzoekers vervolgens of het mogelijk was om ten eerste met DNA uit menselijke blaastumoren, maar niet met normaal menselijk DNA, bepaalde muizencellen te transformeren tot kankercellen; om dan vervolgens te kijken welk stukje menselijk DNA hiervoor verantwoordelijk was; en om ten slotte na te gaan of dit stukje soms leek op DNA opgepikt door één van de kankerverwekkende dierlijke virussen. Vrouwe Fortuna werd dus driemaal de hand gereikt, en zij heeft deze negenmaal geschud, want in 1983 rapporteerden drie Amerikaanse onderzoeksgroepen onafhankelijk van elkaar, dat het menselijk *c-Ras*-gen uit blaaskankercellen, en niet het *c-Ras*-gen uit normale menselijke cellen, in staat was muizencellen te transformeren tot kankercellen. Geheel volgens de voorspelling moest dus de blaaskanker zijn veroorzaakt door een mutatie in het *c-Ras*-gen. Het duurde niet lang voor men enkele van die mutaties vond. In bijna alle onderzochte blaasgezwellen werden puntmutaties (dat zijn vervangingen van één enkele base) gevonden in het *c-Ras*-gen. Bovendien werden korte tijd later dezelfde mutaties gevonden in het DNA van vele andere tumoren. Door deze specifieke mutaties werd in het RAS-eiwit (het eiwit waarvoor het *c-Ras*-gen codeert) één van de 189 aminozuren vervangen door een ander aminozuur. Het aantal verschillende aminozuurvervangingen, dat in tumoren gevonden werd, was niet talrijk. Het ging uitsluitend om de vervanging van aminozuur 12, 59 of 61 van het RAS-eiwit. Het RAS-eiwit maakt deel uit van een keten van eiwitten, die in de cel signalen van buiten doorgeeft aan de celkern, waardoor uiteindelijk bepaalde genen in het DNA worden aangeschakeld, als adequate respons op een signaal van buiten. De aminozuren 12, 59 en 61 zijn essentieel voor een juiste functie van het RAS-eiwit. Vervanging van één van die aminozuren veroorzaakt een soort kortsluiting in de signaaloverdracht. Deze is niet meer te stoppen, ook als er geen signaal van buiten de cel wordt opgevangen.

Het effect van deze proeven was overweldigend. De tumorvirologen kregen gelijk. Virale leukemie is weliswaar een belangrijke doodsoorzaak bij muizen en vogeltjes, maar dat is nu niet bepaald een maatschappelijk probleem dat grote researchinvesteringen rechtvaardigde. En nu zag je plotseling, wat de onderzoekers altijd vaag verondersteld hadden, dat deze muizen- en kippen-virussen echt relevant zijn voor menselijke kanker. Ze hebben ons voor het eerst inzicht gegeven in het moleculaire mechanisme van het ontstaan van kanker. Je moet dan wel een kniesoor zijn om bij dit succes kritische aantekeningen te maken. Laten we het toch doen. Dat kan ook makkelijk achteraf.

De blaaswand staat natuurlijk bloot aan allerlei stoffen, die wij door de vreemde dingen, die wij eten en drinken, in onze urine ophopen. Er zijn natuurlijk heel veel blaaswandcellen, en je hebt ook jarenlang de tijd. Toch moeten die mutaties wel heel precies gemikt worden. Er zijn zes miljard basenparen in het DNA van een cel. Slechts enkele daarvan scoren als voltreffer. Blijkbaar lukt dat, want er zijn mensen, die blaaskanker krijgen. Maar neem nu aan, dat er nog vijf mutaties in dezelfde cel nodig zijn, en dat die mutaties ook allemaal heel precies terecht moeten komen. Reken daar eens aan op een kladje thuis. Dan kom je tot de conclusie, dat dat helemaal niet kan. Het is te onwaarschijnlijk. We hebben hier destijds op het lab over gediscussieerd, en we kwamen er niet uit. Maar de oncogen-theorie, zo heette het concept

cussieerd, en we kwamen er niet uit. Maar de oncogen-theorie, zo heette het concept over de mutatie van groei-regulerende genen bij kanker, stond wel heel sterk. Daar konden we ook niet omheen.

Er werd geopperd, dat de eerdere mutaties, die aan de laatste fatale mutatie vooraf gingen, weliswaar niet aanleiding gaven tot het ontstaan van een gezwel, maar wel een groeivoordeel veroorzaakten vergeleken met de onaangetaste cellen. Zo'n blaaswand zou dan op den duur vol zitten met gemuteerde cellen, die zich uiterlijk niet van normale cellen onderscheidde, maar die nog maar een duwtje nodig hadden om kankercel te worden. Ja, zoiets moest het wel zijn, al heeft onderzoek nooit aangewezen, dat dit echt zo was. Je zou dan verhoogde groei van normaal weefsel moeten kunnen aantonen onder de normale cellen in de buurt van een gezwel. Dit is nooit gevonden. Sterker nog, kankercellen zelf delen vaak helemaal niet zo tomeloos, als wij ons altijd hadden aangepraat. Een borstkankercel deelt in een vroeg stadium maar een paar keer per jaar. Hoe kan zo'n gezwel dan ontstaan? Hoe verklaar je trouwens de genetische instabiliteit met de oncogenen-theorie? Die genetische instabiliteit was evident: de micro-evolutie binnen een tumor leidt in korte tijd tot vele varianten. Bij een gevorderde leukemie bijvoorbeeld zijn in verschillende leukemie-cellen van dezelfde patiënt steeds weer andere chromosoomafwijkingen te vinden. Kortom de tumorvirologen hadden gelijk, maar de kniesoren ook. Anders gezegd de fraaie theorie was onvolledig. Tijd om de ramen open te gooien.

Het vallen der bladeren

Het is niet zo, dat de bevolking van een land alleen maar toeneemt, doordat er meer kinderen worden geboren. Het kan ook zijn, dat er minder inwoners dood gaan. Deze eenvoudige demografie geldt ook voor het aantal cellen in weefsels, daarbij inbegrepen pathologische weefsels zoals tumoren, maar tot ongeveer 1990 heeft niemand hier serieus aan gedacht. Helemaal niemand, dat is niet waar. De natuurlijke celdood, in tegenstelling tot de *necrose*, die optreedt als je teen wordt afgekneld, is al door microscopisten in het eind van de 19^e eeuw beschreven. Een kleine groep onderzoekers onder leiding van Andrew Wyllie heeft in de jaren '70 van de vorige eeuw het onderwerp weer opgepikt. Hij heeft, dat helpt altijd, het verschijnsel een mooie naam gegeven, *apoptose*, Grieks voor het vallen van de bladeren. Tot 1980 waren minder dan 10 wetenschappelijke artikelen per jaar aan dit onderwerp gewijd, meest van pathologen, die bij allerlei ziektebeelden, maar ook in normale situaties, zagen dat cellen afstierven, ineenschrompelden en werden opgeruimd. Kennelijk ging het om een belangrijk fysiologisch proces. Dat is ook begrijpelijk: veel cellen werken hard, en slijten, en het nog enige tientallen jaren in leven houden van emeritus-cellen is niet in het belang van het organisme. Daar worden dus korte metten meegemaakt.

Jammer genoeg was het aanvankelijk geen eenvoudige zaak om de biochemische processen, die zich afspelen tijdens apoptose te bestuderen. Waar zou je moeten beginnen? Het waren natuurlijk ook niet de biochemici, die het verschijnsel zagen. Enkelen van hen hoorden er voor het eerst van toen het aantal artikelen over dit onderwerp in 1990 boven de 100 kwam. Maar toen ging het ook hard. U weet, met de moderne DNA-technologie kan tegenwoordig bijna alles. Apoptose werd een mode-onderwerp en alle aspecten ervan worden tegenwoordig in duizenden artikelen per jaar beschreven. Verschillende 'paden' die onder tal van normale of pathologische omstandigheden tot geprogrammeerde celdood leiden zijn opgehelderd. De eiwitten die daarbij een rol spelen en de genen, die coderen voor deze eiwitten, zijn grotendeels geïdentificeerd en gekarakteriseerd. Enkele belangrijke conclusies komen uit deze stu-

dies naar voren. Voor ons onderwerp is vooral de waakhond-functie van het apoptose-proces relevant. Ons lichaam bevat honderdduizendmiljard oftewel 10^{14} cellen. De meeste daarvan zijn nogal stationair, maar vele miljarden per dag zijn bezig met deling. De nieuwe cellen dienen ter vervanging van versleten soortgenoten. Onze huid, de cellen in de darmwand, rode en witte bloedlichaampjes en de meeste andere 200 verschillende celtypen vliegen, afhankelijk van hun taak en de daarbij behorende slijtage, na enkele uren, dagen, maanden of jaren, als een schaduw heen, om een befaamd en vandaag toepasselijk gezang te parafraseren.

Als het goed is, sterven alleen versleten cellen en blijven de goede leven. Hoe gaat dat in z'n werk? Eén van de antwoorden op die vraag is van bijzonder belang in de context van dit college. De beslissing over celdood hangt onder meer samen met de cellulaire besluitvorming voorafgaande aan de deling van een cel. Wat voor beslissingen worden er op cellulair niveau genomen voordat een cel gaat delen? Celdeling, hebben we gezien, is voor het organisme niet zonder risico's. Zij moet precies passen in het patroon van groei of instandhouding van weefsels als functionele delen van het hele organisme. Riskant is celdeling ook, omdat de verdubbeling van het DNA, die aan de deling voorafgaat, nu juist het proces is, waarbij onvermijdelijke fouten worden gemaakt, die nu eenmaal niet allemaal op tijd worden gecorrigeerd. En fouten in het DNA, mutaties is de term daarvoor, kunnen kanker veroorzaken. Een cel is daarom onderworpen aan een moleculair vergunningstelsel, dat haar geboorte en dood regelt. Eerst zijn er groeifactoren, hormonen vervullen vaak die functie, die aan een cel een signaal geven om zich op deling voor te bereiden. Vervolgens treedt er een controle-systeem in werking, dat nagaat of het DNA nog behoorlijk intact is. Zo ja, dan kan de deling doorgaan. Zo nee, dan moet gecontroleerd worden of de gevonden defecten nog reparabel zijn. Is dit het geval dan wordt de celdeling opgehouden, totdat de DNA-reparatie is voltooid. Is het DNA onherstelbaar beschadigd, dan wordt de apoptose in werking gesteld, een bevel tot zelfdoding als het ware. Het DNA wordt afgebroken; de cel schrompelt ineen en valt ten slotte in kleine afgesnoerde brokstukken uit elkaar, die worden verzvolgen en verder afgebroken door macrofagen, de vuilnisophalers onder onze cellen. De verwijdering van cellen met onherstelbare DNA-beschadigingen moet voorkomen, dat cellen met schadelijke mutaties de kans krijgen zich door deling te vermeerderen. Dat bedoelde ik met 'waakhond-functie'.

Wie controleert de controleurs?

Uit deze globale beschrijving zal inmiddels wel duidelijk zijn geworden, dat apoptose een ingewikkeld proces is, waarbij tientallen factoren betrokken zijn. Dat is nodig voor de precieze afstemming van dit delicate proces. De prijs voor een uitgebreid fijnregulatiemechanisme is natuurlijk grotere kwetsbaarheid. Wat gebeurt er, als door een mutatie het apoptose-systeem zelf wordt beschadigd? Wie controleert dan de controleurs? Niemand, helaas; eens houdt het op, anders zou je een oneindigheidsprobleem krijgen. Stel dat door een mutatie een cel niet langer in staat is om te herkennen dat haar DNA is beschadigd? Dan kan dit leiden tot een cascade van cellulaire gebeurtenissen, want replicatie van beschadigd DNA leidt tot nieuwe fouten. Dit proces komt in een stroomversnelling, als na verdere celdelingen ook het DNA-reparatiemechanisme wordt beschadigd, of als door andere beschadigingen de nauwkeurigheid, waarmee DNA, RNA en eiwitten worden gemaakt, vermindert. Dat is dan voor die cel en haar nakomelingen het begin van een genetische catastrofe. Zo'n cel stapelt fout op fout in haar DNA en gedraagt zich met haar ongewenste nageslacht als een ongeleid projectiel. Zo ontstaat een gezwel bestaande uit genetisch instabiele cellen, onderhevig aan een micro-evolutie, waarbij allerlei variante cellen ontstaan. Vele zijn niet levensvatbaar. Andere delen zonder zich iets aan te trekken van de reguliere fijnregeling, die zorgt dat weefsels normaal

functioneren. Zo worden sommige cellen resistent tegen cytostatica of delen zonder bevel daartoe van groeifactoren; andere ontwikkelen het vermogen uit te zaaien naar verderaf gelegen plaatsen in het lichaam. Gevaarlijke combinaties van deze nieuwe eigenschappen kunnen uiteindelijk leiden tot de ontwikkeling van een onbehandelbare kanker.

Voortschrijdend inzicht.

Ziet u hoe ons inzicht is voortgeschreden door het maken van een kleine gedachtesprong? Eerst staarden we ons blind op het idee, dat tumoren ontstaan doordat cellen zich tomeloos gaan delen. Op zich was dat een hele vruchtbare gedachte. Experimenten bevestigden het vermoeden, dat de ongebreidelde celproliferatie het gevolg was van mutaties in groeiregulerende genen; inderdaad meer dan één mutatie in dezelfde cel, hebben we gezien. Het klopte zo mooi, dat we niet bleven piekeren over de vraag waarom die ene cel voltrefter op voltrefter kreeg in zijn groei-regulerende genen. Ondertussen was Andrew Wyllie nog steeds bezig het doodgaan van cellen te bekijken door zijn microscoop. En eindelijk, eindelijk dringt het tot de moleculair oncologen door, onder wie ten langen leste ook mijn bescheiden persootje, dat de groei van tumoren natuurlijk wordt bepaald door het aantal celdelingen minus het aantal sterfgevallen onder de cellen. Met andere woorden, tumoren kunnen ook groeien, door een verminderde celdood ten gevolge van een defect apoptose-mechanisme. Geheel onverdiend werd het doorbreken van dit voor de hand liggende idee nog eens beloond met een extraatje: een plausibele verklaring voor de genetische instabiliteit van tumoren, die zo bepalend is voor de kwaadaardige progressie van kanker. Immers - de kracht van de boodschap ligt in de herhaling - een defect apoptose-mechanisme betekent vrij baan voor onherstelbaar beschadigd en steeds verder muterend DNA.

In de natuurwetenschappen zijn theorieën pas iets waard, als je ze experimenteel kan toetsen. Dat is hier ook gebeurd. In meer dan helft van de menselijke tumoren blijkt een eiwit met de prozaïsche naam p53 te zijn gemuteerd. p53 vervult een sleutelrol bij de waakhondfunctie bij de celdeling, die ik zojuist heb besproken. p53 wordt daarom ook een *tumorsuppressor* genoemd, omdat het, zolang het goed functioneert, het ontstaan van kanker onderdrukt. Bij tumoren, die een intact p53-gen hebben, zoals vaak het geval is bij het melanoom, blijkt één van de andere factoren, die bij apoptose een rol spelen, defect.

Melanoom-onderzoek

Ik ben nu toegekomen aan het tweede en laatste voorbeeld van een logische conclusie, die maar moeizaam tot ons doordrong. Dit geval deed zich voor in ons eigen onderzoek en het heeft niet, vanwege zijn meer bescheiden proporties, zoveel stof doen opwaaien als de trage apoptosebewustwording der tumorcelbiologen. Wij hebben dit nieuwe verschijnsel genoemd de ALCAM-paradox en nog slechts vier dagen geleden is Dr Léon van Kempen op dit onderwerp gepromoveerd. Maar laat ik eerst de aanloop van dit onderzoek vertellen. Bij de komst van collega Dirk Ruiters als hoogleraar pathologie aan deze universiteit heb ik op zijn uitnodiging mijn kankeronderzoek toegespitst op het melanoom, een onderwerp waarin hij specialist is. Zijn verzoek kwam op een uitstekend moment, omdat de moleculaire biologie na de ontdekking van oncogenen eigenlijk voor het eerst zo ver was, dat je er met een klinische vraagstelling iets mee kon doen. Dit was het begin van een samenwerking, die ik steeds zeer op prijs heb gesteld, en die naar mijn mening ook goede vruchten heeft afgeworpen. Het begon met een gemeenschappelijke promovenda, thans Dr Marian Weterman. Op het omslag van

haar proefschrift ziet u een visser, die met succes hengelt in een visrijke vijver. Deze tekening slaat op het “hengelen naar genen”, een populaire omschrijving van het identificeren van genen, die onder bepaalde omstandigheden actief zijn en onder andere sterk gelijkende omstandigheden niet. Zo heeft Marian Weterman een aantal genen ontdekt, die actief zijn in menselijke melanoomcellen, die uitzaaiingen geven in een muis, maar niet in minder agressieve melanoomcellen. Daarnaast heeft zij een aantal genen gevonden met juist het omgekeerde expressiepatroon. Dit werk is verder voortgezet door de volgende promovendus, thans Dr Winfried Degen onder leiding van Dr Guido Swart. De moleculaire technieken om dit uit te voeren zijn technisch te ingewikkeld om hier te bespreken. Deze studies hebben ongeveer 30 genen opgeleverd, waarvan de helft nog nooit eerder was beschreven. De andere helft bestond uit enkele genen, waarvan anderen al hadden aangetoond, dat zij te maken hadden met de ontwikkeling van het melanoom, en een aantal genen, waarvan de expressie in het melanoom nog nooit eerder was waargenomen. De door anderen beschreven functies van deze genen pasten goed in het beeld, dat je zou mogen verwachten voor genen, die iets met kanker te maken hebben. Dat gaf ons het vertrouwen, dat de nieuwe nog onbekende genen daar ook goed in zouden passen. Om focus in het onderzoek te behouden konden wij onmogelijk alle nieuwe genen verder zelf onderzoeken. Bovendien behoorden sommige genen tot gen-families, waarin andere laboratoria gespecialiseerd waren. Dit heeft ons samenwerkingen opgeleverd met collega's in Duitsland, Frankrijk, België, Polen, de Verenigde Staten en Japan. Wij beperken ons in dit verhaal verder tot één gen, dat luistert (voor zover je dat van genen kan zeggen) naar de naam ALCAM.

Celadhesiemoleculen

De meeste cellen in meercellige organismen maken deel uit van vaste weefsels, waarin de afzonderlijke cellen aan elkaar zijn gehecht tot een functioneel geheel. Verschillende eiwitten hebben als functie de juiste cellen bijeen te houden. Deze interacties zijn dynamisch, want weefsels groeien en veranderen en hebben weer dynamische contacten met andere naburige weefsels of met de zogenaamde *extracellulaire matrix*, een complex netwerk van eiwitten en polysacchariden, dat de tussenruimte tussen de cellen vult. Het celbiologisch onderzoek van de laatste twintig jaar heeft een duidelijke inventaris opgeleverd van de vele typen van moleculen, die functies vervullen in de interacties tussen cellen met hun omgeving, maar de meeste details zijn nog lang niet volledig in kaart gebracht. Eén van de klassen van eiwitten, die vanaf het celoppervlak als het ware de hand reiken naar soortgenoten op het oppervlak van buurcellen, zijn de *celadhesiemoleculen*. Een betrekkelijk nieuwe aanwinst onder de celadhesiemoleculen is het eerder genoemde *ALCAM* of *Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*, voor het eerst aangetroffen op een bepaald soort witte bloedlichaampjes (vandaar de naam), vervolgens door ons opgevist als gen, dat met het melanoom te maken heeft, en ondertussen door anderen in tal van andere weefsels beschreven. Samen met Prof. Joost van den Oord te Leuven in het kader van een samenwerkingsproject tussen onze beide universiteiten heeft Léon van Kempen kunnen aantonen, dat ALCAM dan en alleen dan aanwezig is in een melanoom, als dat het stadium heeft bereikt, waarin het gezwel uitzaaiingen geeft. Bovendien is ALCAM juist te vinden in dat deel van de tumor, waar de kankercellen loslaten om zich via de bloedbaan of in de lymfe door het lichaam te verspreiden en elders uit te zaaien. Van de tientallen *tumor markers*, eiwitten waarvan de aanwezigheid min of meer kenmerkend is voor één of enkele stadia van een tumor, is geen die zo specifiek is voor de progressie van het melanoom tot een metastaserende tumor als ALCAM.

De ALCAM paradox

Dit waren fraaie, maar ook intrigerende resultaten. Hoe viel het te rijmen, dat het melanoom, dat aanvankelijk groeit zonder uitzaaiingen te veroorzaken, pas in het stadium als het helemaal misgaat, namelijk wanneer de tumor uitgroeit in de diepte van de huid en het ontstaan van uitzaaiingen is ingezet, een krachtig adhesiemolecuul als ALCAM aanmaakt? Is dat soms een uiterste poging om uitzaaiingen te voorkomen? Onwaarschijnlijk! Wij hebben gekweekte melanoomcellen die wel, en andere die niet ALCAM aanmaken. Alleen de ALCAM-postieve cellen geven uitzaaiingen na injectie in muizen. Alles wijst er op dat ALCAM actief nodig is voor metastase. Het is alsof je bisonkit gebruikt om iets uiteen te laten vallen. Dit verschijnsel hebben wij de *ALCAM paradox* genoemd. Léon van Kempen, inmiddels de belangrijkste ALCAM-specialist ter wereld, beschrijft in zijn proefschrift wat de rol en het lot is van dit cruciale adhesie-molecuul. Zijn voorganger, Winfried Degen had reeds het gekloneerde ALCAM-gen omgebouwd tot een aantal constructen, die aanleiding gaven tot de synthese van onvolledige fragmenten van ALCAM. Met name ontbraken daaraan stukken van de buiten de cel uitstekende staart van het eiwit. Cellen, die dit afgeknotte ALCAM aan hun oppervlak hebben vertonen geen celadhesie. Zo werd bewezen welk fragment van ALCAM verantwoordelijk was voor het contact met de buurcel. Mensen zonder armen kunnen elkaar niet stevig vasthouden. Zo ook kunnen cellen afhankelijk van ALCAM voor hun adhesie niet bijeen blijven met afgeknot ALCAM. Vervolgens kon Léon van Kempen aantonen, dat ALCAM op het celoppervlak aanwezig is in clusters van twee of meer moleculen. Dit zijn dus *patches*, die meerdere armen uitsteken naar de overbuurman. De celadhesie komt dus niet tot stand door losse moleculen, die een partner zoeken aan de overkant, maar door een tweedimensionaal adhesie-netwerk. Dit verklaart, dat cellen die naast normaal ALCAM ook afgeknot ALCAM dragen ook uiteenvallen, namelijk door een verzwakt ALCAM netwerk (zie figuur).

Gentherapie voorbarig

Gentherapie, het genetisch veranderen van lichaamscellen van een patiënt om hem te genezen van een ziekte, is een actueel onderwerp. Er komt heel veel kijken bij gentherapie, en listige plannen op dit gebied kunnen echt op alle fronten misgaan. Dat weten wij heel goed. Dit als excuus voor onze gedachte-experimenten over dit onderwerp. Als je als onderzoeker ziet, dat iets kennelijk onontbeerlijk voor progressie van een of andere kanker, dan kan je allicht wat *brainstormen* over gentherapie. Als je dus waarneemt, zoals Léon van Kempen in zijn proefschrift beschrijft, dat melanoomcellen, die afgeknot ALCAM dragen, in de muis alleen hele kleine tumoren geven op de plaats waar zij onderhuids zijn ingeënt, dan kan de naïeve gedachte opkomen, dat afgeknot ALCAM misschien bij de mens ook de progressie van het melanoom zou kunnen remmen.

Deze conclusie is helemaal fout! Dit is dan het tweede en laatste voorbeeld van een logische conclusie, die maar moeizaam tot ons doordrong. En om uit te leggen hoe dit zit neem ik wederom mijn toevlucht tot de vergelijking van tumorgroei met bevolkingsgroei. Herinnert u het zich nog? Een bevolking groeit niet alleen door een hoog geboortecijfer, maar ook door een laag sterftecijfer. Bij tumoren geldt naar analogie hiervan, dat niet alleen verhoogde celdeling, maar ook verminderde celdood bepalend is voor de groei van een tumor. Zijn geboorte en dood dan de enige factoren, die de omvang van een bevolking bepalen? Nee, natuurlijk niet. Wij kunnen dagelijks in de krant lezen, dat migratie ook een factor van betekenis is. Speelt dat bij tumoren en rol? Wij weten, dat ze uitzaaien. Wij weten ook, dat waarschijnlijk weinig tumorcellen, die op pad gaan, het inderdaad lukt een metastase te stichten, want de gevaren op

hun weg naar een ander orgaan zijn groot. Zij moeten de bloedbaan binnendringen, maar die ook weer verlaten, achtervolgd door een leger witte bloedlichaampjes van ons immuunsysteem. Statistieken over de risico's op deze gevaarlijke tocht bestaan niet. In de naïeve voorstelling, die ik mij altijd van tumoren had gemaakt, is nooit plaats geweest voor een significante remming van de groei van tumoren door massale metastase-pogingen. Toch is dit precies wat gebeurde in de kennelijke groeiremming van de menselijke melanomen in de geïnjecteerde muizen: Met afgeknot ALCAM bleven de tumoren klein, maar nader onderzoek leerde, dat de longen van deze muizen vol zaten met uitzaaiingen. De tumoren waren klein gebleven door massale celmigratie. Afgeknot ALCAM is derhalve prima voor kankeronderzoek, maar niet voor kankertherapie.

Proteinases

Het verhaal is bijna rond en ik moet tot een snelle afsluiting komen. Zou het soms kunnen zijn, dat was de volgende gedachte, dat ook in het natuurlijk voorkomend melanoom, niet verstoord door DNA-constructen van menselijke makelij, afknotting van ALCAM vooraf gaat aan metastasering? In het melanoom, evenals in vele andere vormen van kanker, komen proteinases voor. Dat zijn enzymen, zelf eiwitten dus, die andere eiwitten afbreken. Je hebt ze ook in de spijsverteringssappen en in wasmiddelen, maar dat is banaal vergeleken bij de subtiele rol, die zij in tumoren spelen. Wat is die rol dan? Gaten maken in het basaalmembraan, was tot voorkort hun enige functie. Een basaalmembraan is een vlies, dat vele weefsels omkleedt. Je kan het bij de slager zien, als hij een groot stuk vlees afsnijdt. Het bestaat voornamelijk uit eiwitten. Metastaserende cellen moeten daar doorheen op weg naar hun doel. Proteinases banen de weg voor hen door het maken van gaten in het basaalmembraan. Zouden zij soms ook ALCAM afknotten? Dat is niet direct aan te tonen bij de patiënt. Een gezwel met zijn omgeving, met zijn eigen bloedvaatstelsel en honderden enzymen, hormonen en groeifactoren in en buiten de kankercellen is daarvoor veel te holistisch. Wel was het mogelijk om te laten zien, dat zuiver ALCAM in de reageerbuis inderdaad wordt getrimd door een bepaalde proteïnase, die uitbundig in de diepe delen van het melanoom aanwezig is. De getrimde vorm van ALCAM is bijna gelijk aan het door DNA-manipulatie afgeknotte ALCAM. De aanwezigheid ervan op melanoomcellen is fnuikend voor het tweedimensionale adhesienetwerk. De cirkel is zo rond als wij hem maar kunnen maken. Misschien dat sommige exact denkende vakbroeders of -zusters in mijn faculteit niet helemaal overtuigd zijn, voor de hier aanwezige juristen moet dit bewijs toch ruim voldoende zijn. *Metalloproteinase-2*, zo heet de verdachte is *guilty by association*.

Wij concluderen dus, dat melanomen onder kunstmatige proefomstandigheden, namelijk voor zien van een kunstmatig afgeknot ALCAM, klein blijven, noch door geremde groei, noch door herstelde apoptose, maar door massale emigratie van metastaserende cellen. We hebben een indirect bewijs gezien, dat een soortgelijk mechanisme ook werkzaam is in natuurlijk voorkomende melanomen. Het ALCAM, dat in dit ontwikkelingsstadium van het melanoom de cellen van het gezwel stevig aanvankelijk bijeenhoudt, begeeft het als de tumor metastatisch wordt, omdat het wordt getrimd door een protease en daardoor zijn greep op de buurcel verliest.

Epiloog

Aan het einde van een roman schetst de auteur soms in een korte epiloog hoe het verder gaat met de hoofdrolspelers. Dat wil ik ook doen.

Ten eerste, werd in dit verhaal op het laatst niet te veel gewicht gegeven aan dat ene reageerbuisexperiment, dat liet zien dat ALCAM zich door metalloproteïnase-2 laat trimmen?

Ja, maar ik ben niet volledig geweest. Dr Friedegund Meier uit Tübingen doet onderzoek aan huidreconstructen. Dat zijn huidcellen, die gekweekt worden op een voedingsbodem onder zodanige omstandigheden, dat zij uitgroeien tot een stukje kunstmatige huid, dat je microscopisch op dezelfde wijze kan onderzoeken als bipten van een patiënt. Met dit model kunnen proeven gedaan worden, die op geen andere manier, althans geen ethisch toelaatbare manier, kunnen worden uitgevoerd. Zo kan je het uitgroeien van melanoomcellen tot gezwellen volgen onder allerlei proefomstandigheden, die de onderzoeker wil testen. In dit model laten cellen met afgeknot ALCAM een ware regen van loslatende, als het ware metastaserende cellen zien (figuur). Dit is een experimenteel volkomen andere benadering, dan het eerste experiment, en de uitkomst bevestigt de eerdere conclusies.

Ten tweede, maken proteïnases wel gaten in het basaalmembraan, of is dat maar een veronderstelling en zijn zij alleen actief als afbrekers van celadhesiemoleculen?

Een zeer goede vraag! Ik moet bekennen, dat die bij mij ook is opgekomen. Die gaten in het basaalmembraan heeft misschien niemand ooit gezien. Wellicht is het maar een bedenksel, zoals zo veel dingen, die wij in dit vak maar aannemen. Maar nee, dat is toch niet zo. Dr Lisa Coussens uit San Francisco heeft mij toestemming gegeven u hier een foto te laten zien niet alleen van een gat in een basaalmembraan, maar zelfs van een tumorcel, die zij op heterdaad betrapte, toen die zich door dit gat wrong!

Ten derde, wat is eigenlijk de normale functie van ALCAM? We hebben het ALCAM-gen toch niet in ons DNA om uitzaaiingen van een eventueel melanoom mogelijk te maken?

Nee, dat zeker niet. De normale functie van ALCAM is onbekend. Mag ik mij een kleine speculatie veroorloven? Melanocyten, de pigmentcellen in de huid, stammen af van zenuwweefsel. Tijdens de embryonale ontwikkeling laten zij los van zenuwweefsel en verspreiden zich over de huid. Verder breng ik in herinnering, dat ALCAM de afkorting is van *Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*. Het komt dus voor op geactiveerde leukocyten (witte bloedlichaampjes), die zo juist losgelaten zijn uit de *thymus*, zwezerik in het Nederlands. Wij vermoeden daarom, dat ALCAM cellen bijeenhoudt en groei bevordert tot het moment, dat het tijd is om op pad te gaan en een proteïnase er op uit gestuurd wordt om de ALCAM los te maken. Zekerheid hierover bestaat niet. Het experiment zal het laatste woord moeten hebben.

Ten vierde en laatste, welke ontdekkingen zullen er in dit onderzoek verder gedaan worden?

Een minder goede vraag ditmaal. Althans u bent daarvoor bij mij aan het verkeerde adres, maar u kunt wel terecht bij tal van officiële documenten, *mission statements*, plannen van de naar voren geschoven *dwarse onderzoekers*, wervende advertenties, *glossy* jaarverslagen, *websites* en voorlichtingfolders van onze wetenschappelijke instellingen. Ik zelf zou ook best graag op uw vraag willen ingaan, al was het alleen al om te laten merken, dat ik ondanks mijn hoge leeftijd niet alleen achterom kijk, maar ook vooruit. Maar, mijnheer de Rector, dames en heren, ik kan toch niet op mijn laatste college zo maar wat fantaseren en jokken? Voor doorbraken zijn wij – ik heb gepoogd, dat vanmiddag aan te tonen - afhankelijk van het grillige gedrag van de breinen van begaafde onderzoekers, die niet verblind door de waan van de dag

soms iets opmerken, waarvan anderen die in dezelfde positie verkeerden, zich later verbaasd afvragen: “Waarom heb ik dat zelf niet gezien?”.

Dankwoord

Graag wil ik van deze gelegenheid gebruik maken om enige woorden van dank uit te spreken. Al mijn collega's en medewerkers ben ik zeer erkentelijk voor een prettige samenwerking gedurende bijna 29 jaar. Het leven is natuurlijk niet louter rozengeur en maneschijn, maar bijna elke dag ben ik met plezier naar mijn werk gegaan, en dat is het gevolg van de goede sfeer, die er in mijn werkomgeving heeft geheerst. Tove en ik hebben aan de KUN ook vele vrienden en kennissen gekregen, voor een groot deel hier aanwezig. Dankzij dit sociaal kapitaal hebben we de uitdaging van de nieuwe levensfase met enthousiasme aanvaard.

Maar heel weinig personen wil ik hier met name noemen. Zij staan model voor vele anderen, die ons al even dierbaar zijn. In de eerste plaats Hans Bloemendal, die hier helaas vanmiddag niet kan zijn. Tot 1988 was hij hoofd van de afdeling Biochemie en hij is nog steeds wetenschappelijk actief. In de bundel Nijmeegse Gezichten, verschenen ter gelegenheid van het 75-jarig bestaan van onze universiteit, heb ik een dubbelportret van Hans Bloemendal en Sjoerd Bonting mogen schrijven (Bloemers, 1998). De slotaline, die ik voor dit stuk had bedacht, is door de redactie geschrapt, omdat deze afbreuk zou doen aan het geheel. Vandaag kan echter niemand me tegenhouden dit tekstfragment alsnog in de openbaarheid te brengen:

We worden allemaal ouder, schreef ik drie jaar geleden. De emeritaten van Walther van Venrooij en mijzelf naderen met rasse schreden. In 2003, respectievelijk 2001 zal het zo ver zijn. Wilfried de Jong, pas 56 jaar, verzuchtte laatst 'Wat moet ik hier nog doen op het lab, als julia er niet meer zijn?', ... stilte ... 'Nou ja, ... gelukkig is Hans er dan nog!'

Daarom bij deze, Hans, Walther en Wilfried, heel veel dank voor onze jarenlange vriendschap en collegiale samenwerking!

Zeer veel heb ik te danken aan een hele intensieve samenwerking gedurende de laatste tien jaar met Guido Swart. Vooral door jouw inspanningen, Guido, heeft ons melanoomonderzoek bekendheid gekregen in binnen- en buitenland. De ontdekking door jou en Léon van de rol van adhesiemoleculen en van metalloproteïnases bij de metastasering van het melanoom is een belangrijke bijdrage aan de tumorcelbiologie. Je standvastigheid bij tegenslag, die je niet bespaard is gebleven, verdient veel bewondering.

De studenten, onze hooggeachte cliëntèle, hebben mij ook veel arbeidsvreugde bezorgd. Hun aantal aan onze faculteit laat tegenwoordig helaas te wensen over; een vergelijking met de korenwolf dringt zich zelfs op. We hebben hier te maken, dat is nu juist het probleem, met een internationaal verschijnsel, dat het gevolg is van maatschappelijke veranderingen, die ik nu niet ga analyseren. Des te gelukkiger is het, dat er dit jaar in Nijmegen weer wat meer scheikundestudenten zijn aangekomen. De enthousiastelingen, die zich niets aantrekken van de huidige antiwetenschappelijke *trend* en het er toch op wagen om scheikunde te studeren, zijn over het algemeen zeer goed gemotiveerd, en geven er bij allerlei gelegenheden blijk van, dat je ze om een boodschap kunt sturen. Geen vakidioten of *nerds* dus, maar volwassenen, die hebben geleerd hun eigen verantwoordelijkheid te dragen. Ik ben natuurlijk niet altijd tevreden geweest over de studieprestaties van elke afzonderlijke student, maar ook studenten, die

het om wat voor reden lieten afweten, waren meestal aardig en gezellig in de omgang, zoals blijkt uit dit tentamenwerkje van vlak voor de millenniumwisseling.

Nog eenmaal breng ik het motto van deze voordracht in herinnering: “...*most clever people are not in science. You can find them anywhere*”. “Waar dan?”, zult u vragen, “Ik zie ze niet!”. Nee, dat begrijp ik best. Zij zijn ook dun gezaaid onder de 6 miljard aardbewoners, en inderdaad is het lang niet iedereen gegeven ze te herkennen. Ik wil u daarom op weg helpen: Komt u eens bij ons thuis; niet allemaal tegelijk graag, maar één voor één. Daar vindt u dan mijn lieve echtgenote, Tove, en dan ziet u wat ik bedoel. Zij heeft mij elke dag gevraagd: “En, hoe was het op het lab?”. Hoewel ik dit wel eens afgedaan heb met “goed”, was ik toch meestal blij met de spiegel, die zij mij voorhield, waardoor mij duidelijk werd wanneer ik mij kritiek ter harte moest nemen, en wanneer ik die beter naast me neer kon leggen, maar ook welke lof ik terecht en welke ik ten onrechte had geïncasseerd. Tove heeft een aversie tegen het bijna onvermijdelijke woord *thuisfront*, de bekende gemeenplaats in een afscheidsrede. Ik moet dus wel stoppen met deze diepgevoelde dankbetuiging aan Tove, en daarmee tevens met dit laatste college.